Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
Direktor: Professor Dr. P. Göbel
der Medizinischen Poliklinik
der
Universität Tübingen

Über Bestimmungen von Insulinantikörpern nach Verwendung von Insulinpräparaten verschiedenen Reinheitsgrades

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Kramer
aus Eutingen im Gäu

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0061

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
Direktor: Professor Dr. P. Göbel
der Medizinischen Poliklinik
der
Universität Tübingen

Über Bestimmungen von Insulinantikörpern nach Verwendung von Insulinpräparaten verschiedenen Reinheitsgrades

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Kramer
aus Eutingen im Gäu

1978

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Göbel
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H. M. Bolt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Fotodruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 73) 2 21 45

In Dankbarkeit und Liebe
gewidmet
Mara
meinen Eltern
meiner Großmutter
Walter und Liesl Baier

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	6
I. Insulin-Antikörper-MONOTEST^{R}	6
II. Gelfiltration nach CHAO	9
C. ERGEBNISSE	13
Gruppe A	15
Gruppe B	25
Gruppe C	46
Gelfiltrationsmethode	56
D. STATISTIK	57
E. VERGLEICHENDE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	58
F. DISKUSSION	61
G. ZUSAMMENFASSUNG	65
H. SCHRIFTTUM	67
I. ABBILDUNGEN	74

A. EINLEITUNG

Seit den Beobachtungen von BERSON u. YALOW (4, 5, 6) weiß man, daß die Insulintherapie das Auftreten von Insulinantikörpern im Blut der Diabetiker provoziert. Dieselben Autoren konnten auch nachweisen, daß ein Teil des therapeutisch zugeführten Insulins gebunden wird (6), wobei TEUSCHER (48) sogar annimmt, daß in klinisch schweren Fällen auch endogenes Insulin durch Insulinantikörper - zumindest vorübergehend - blockiert werden kann.

Nachdem von SANGER (35) die Struktur des Insulinmoleküls aufgeklärt werden konnte, zeigte sich die Speziesspezifität der in der Therapie verwendeten Insulinzubereitungen tierischer Herkunft als ein wichtiger Faktor für die Entstehung von Insulinantikörpern. Daß Schweineinsulin weniger antigen wirkt als Rinderinsulin (5), führt man darauf zurück, daß es sich vom humanen Insulin in nur einer endständigen Aminosäure unterscheidet im Gegensatz zur Aminosäuresequenz des Rinderinsulins, wo drei Aminosäuren unterschiedlich angelegt sind (1). Doch scheint die Speziesdifferenz nicht die einzige Erklärung zu sein. RENOLD und Mitarbeiter (33) konnten durch Injektion von Rinderinsulin beim Rind Antikörper erzeugen; BRUNFELDT und DECKERT (8) gelang dies durch Applikation von Schweineinsulin beim Schwein, und DECKERT und ANDERSON (15) konnten nach Zufuhr von humanem Insulin beim Menschen Antikörper finden.

Während auf der einen Seite die Speziesverschiedenheit zur Antikörperbildung beizutragen scheint, konnte durch die Entdeckung des Proinsulins durch STEINER (43, 44) im Jahre 1967 der Nachweis erbracht werden, daß alle bis dahin verwendeten Insulinzubereitungen kein völlig reines Insulin enthielten. DECKERT (14) hatte schon drei Jahre zuvor aus Ergebnissen verschiedener Versuche

an Kaninchen, bei denen amorphes Insulin stärker immunogen wirkte als rekristallisiertes, den Schluß gezogen, daß Verunreinigungen des Insulins als Adjuvans wirksam würden und die Antikörperbildung gegen Insulin begünstigten. Neben Proinsulin wurden noch andere Vorstufen und Insulinderivate in den gebräuchlichen Insulinpräparaten entdeckt (44).

Mittels Gelfiltration gelang es, reines Insulin entsprechend seiner Molekulargröße zu fraktionieren.

SCHLICHTKRULL, BRANGE, CHRISTIANSEN, HALLUND, HEDING und JÖRGENSEN (37, 38, 39, 41) waren maßgeblich an der Aufklärung der Insulinverunreinigungen beteiligt. Nach den Ergebnissen ihrer Untersuchungen läßt sich Insulin in drei Komponenten auftrennen:

a-Komponente: sie enthält kein Insulin sondern großmolekulare Bestandteile (MG ca. 150 000), vermutlich aus exokrinem Pankreasgewebe,

b-Komponente: hier ist das Pronisulin lokalisiert (MG ca. 10 000). Außerdem lassen sich hier Intermediate und Desamido-Proinsulin finden,

c-Komponente: in ihr befindet sich die Masse des eigentlichen Insulins sowie Derivate mit gleichem Molekulargewicht (MG ca. 6 000).

Die großmolekularen Beimengungen (a- und b-Komponente) der ungereinigten Insulinzubereitungen bestimmen im wesentlichen zu einem hohen Anteil die Antigenität, ohne biologisch blutzuckersenkende Aktivität zu zeigen. Nachdem man diese Erkenntnisse gewonnen hatte, richtete sich das Interesse auf die chromatographische Reinigung der Insuline. Sie sollten, wie es SCHLICHTKRULL (5, 38) zuerst

gezeigt hatte, nur noch aus der c-Komponente bestehen.

Molekularsiebchromatographie über Sephadex G 50 befreit Insulin von der a- und b-Fraktion. So gewonnenes, aus ungereinigter c-Komponente bestehendes Insulin, wird im amerikanischen Schrifttum als "single peak insulin" bezeichnet. Dieser Insulinreinigungsstufe entsprechen in Deutschland das CR-Insulin (chromatographisch gereinigtes Rinderinsulin) und das CS-Insulin (chromatographisch gereinigtes Schweineinsulin) der Firma Hoechst.

Ein weiterer Reinigungsschritt , z. B. über eine Anionenaustauschersäule, kann die c-Fraktion selbst weitgehendst auch von ihren niedermolekularen Insulinverwandten befreien. Das so entstandene "reine Insulin" wird nach SCHLICHTKRULL et al. (39) "Monocomponent-Insulin", nach ROOT et al. (34) "single component insulin" genannt. Ihnen entsprechen die MC-Insuline der Firma Novo.

Unter Insulintherapie lassen sich verschiedene Insulinantikörpertypen nachweisen (19, 24, 41). Sie spielen nur bei stark erhöhtem Insulinbedarf eine Rolle für die Therapie (vgl. FRANKHAUSER (23)). Sie sind verantwortlich für die klinischen Erscheinungen der Insulinallergie, wie etwa für die Lipodystrophie an den Injektionsstellen (vgl. WILLMS (52)).
ROOT, CHANCE and GALLOWAY (34) kommen aufgrund einer großen Studie zu dem Schluß, daß v o r der Speziesspezifität und vor der Reinheit des Insulins individuelle Faktoren für die Antigenität verantwortlich gemacht werden müßten. Nach DAVIDSON et. al. (13) hatten zum Beispiel 57 % aller Patienten mit Insulinallergien andere hypergische Reaktionen in der Anamnese, die Hälfte davon Penecillinallergien. Des weiteren werden die Art der galenischen Form (gelöst oder in Suspension) und das Insulinmolekül selbst für die Antigenität angeschuldigt.
Wenn FRANKHAUSER (21) allerdings zu bedenken gibt, daß

das Auftreten von Insulinantikörpern nicht physiologisch ist und " durch Verwendung hochgereinigter Insuline vermieden werden sollte ", dann scheint sich dies als praktische Konsequenz aus einer großen Zahl klinischer Untersuchungen verschiedener Autoren (1, 6, 12, 21, 22, 28, 31, 39) zu ergeben. Sie bestätigen übereinstimmend, daß unter Behandlung mit diesen hochgereinigten Insulinen Immunreaktionen weitgehend vermieden bzw. auf ein Mindestmaß reduziert werden können.

Wenn Insulinallergien sehr häufig gewesen waren (18), so sollen diese Komplikationen seit Einführung der chromatographisch gereinigten Insuline wesentlich seltener geworden sein, so daß der "Hauptvorteil weniger in der Möglichkeit der Behandlung als in der Verhütung allergischer Komplikationen liegt" (52).

Das Therapieproblem Insulinresistenz - vor allem die sog. absolute, da die relative kaum eine Rolle spielt - bedingt den erhöhten Insulinbedarf (20, 52). Dies scheint von der Konzentration der Antikörper im Serum und ihren Eigenschaften, Insulin mehr oder weniger fest zu binden (sogenannte AK_1- bzw. AK_2-Antikörpertypen nach KERP et al. (27), abhängig zu sein. Hier halten verschiedene Autoren die Verwendung höchstgereinigter Insulin für angebracht (20, 21, 22).

Wenig Gewißheit herrscht hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten zirkulierender Antikörperkomplexe und dem Auftreten von Mikroangiopathien. Es gibt Vermutungen, daß Insulinantikörper im Gefäßsystem abgelagert und so die diabetischen Gefäßschäden verstärkt werden können (1, 51). Ein direkter Nachweis für eine gefäßschädigende Wirkung der Insulinantikörper konnte allerdings nicht erbracht werden (23).

In einer von KRAUSE und BAYER (29) durchgeführten Untersuchung konnten die auf dem deutschen Markt befindlichen Insulinspezialitäten entsprechend ihren Reinheitsgraden miteinander verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher die Ergebnisse der Bestimmungdes Insulinantikörpertiters bei 29 mit diesen Insulinpräparaten behandelten Patienten vergleichend dargestellt werden.

B. METHODIK

Zur Bestimmung des Insulinantikörpertiters wurden folgende Methoden verwandt:

I. Insulin-Antikörper MONOTEST^{R} (7)
(Radioimmunassayaustauschmethode)

Prinzip: Diese Methode beruht darauf, daß nach der Reaktion der Antikörper des Patientenserums mit ^{125}J-Rinderinsulin ein zugefügter Ionenaustauscherstreifen das ungebundene ^{125}J-Rinderinsulin aus der Lösung absorbiert. Im Überstand verbleibt das von den Antikörpern gebundene ^{125}J-Rinderinsulin.(27).

Bestimmungsansatz: Zu 50 unverdeckelten Probegläschen gehören 50 Gläschendeckel mit eingetrocknetem ^{125}J-Rinderinsulin. Ein Lyophilisat aus Phosphatpuffer wurde in 100 ml destilliertem Wasser gelöst. Es wurde darauf geachtet, nur einmal aufgetautes, hämolysefreies Serum, das bei - 20 Grad C eingefroren worden war, zu verwenden; die benötigte Menge Serum je Probe betrug 0,1 ml.
Zur Ermittlung der Gesamtradioaktivität wurde ein Leerwert des eingesetzten ^{125}J-Rinderinsulins bestimmt, ebenso die unspezifische Bindung des Normalserums durch die Proteine. Als Normalseren kamen Human-Kontrollseren von Probanden zur Verwendung, die nie mit Insulin behandelt worden waren; es wurden jeweils gleichzeitig Precilip^{R} und Ammersham^{R} verwendet. Bei allen Patientenseren wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Gläschen wurden von 1 bis 50 nummeriert. Gläschen 1 und 2 wurden zur Leerwertsbestimmung benützt; hierzu erhielten sie 1,1 ml Pufferlösung. Gläschen 3 und 4 erhielten 0,1 ml Precilip^{R}-Normalserum plus 1,0 ml Pufferlösung, Gläschen 5 und 6 erhielten 0,1 ml Ammershon^{R}-Normalserum plus 1,0 ml Puffer-

lösung. Alle anderen Gläschen wurden jeweils zu Paaren mit je 0,1 ml des zu untersuchenden Patientenserums und 1,0 ml Pufferlösung beschickt. So ergaben sich als Endkonzentrationen im Test je Probegläschen:

0,1 ml Patientenserum
+ 1,0 ml Phosphatpuffer (36 mM), pH = 7,4
+ 0,1 ng ^{125}J-Rinderinsulin < 0,02 µCi/ml

In jeder Serie konnten 22 Patientenseren gemessen werden. Nach Beschicken der Gläschen mit den obengenannten Reagentien wurden die Deckel, die auf der Innenseite das eingetrocknete ^{125}J-Rinderinsulin enthielten, zwei Lamellen tief in die Gläschen eingedrückt. Zur besseren Durchmischung wurde die Testpackung gedreht. Zum vollständigen Lösen des Inhalts blieb die Packung umgedreht 30 Minuten bei 20° C bis 25° C stehen. Anschließend wurde die Packung wieder gewendet, um eine optimale Durchmischung des jetzt gelösten ^{125}J-Rinderinsulin zu gewährleisten. Eventuell anhängende Lösung in den Gläschendeckeln wurde abgeklopft. Danach blieben die Gläschen zur Inkubation 15 bis 19 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach der Inkubation wurden die Deckel der Gläschen mit Normal- und Probandenseren entfernt. Vorsichtig wurde dann in jedes Gläschen der Länge nach ein Ionenaustauscherstreifen eingebracht. Dann erfolgte für weitere 2 1/2 bis 3 1/2 Stunden eine Inkubationszeit. Anschließend wurde aus allen Gläschen, einschließlich jener mit dem Leerwert, 0,2 ml Lösung entnommen und in ein Zählgläschen gegeben. Daraufhin erfolgte die Messung der Radioaktivität des Überstandes mit einer konstanten Zählzeit von 2 Minuten je Probegläschen. Die Zählung der Impulse erfolgte in einem Radiochromatogram-Scaner "Packard Model 7200"; dieser Gasszintillationszähler (Helium 99,1 %, Isobutan 0,9 %) war an einen Schreiber "Recording Ratemater" von "Packard Model 385" angeschlossen. Das Ausdrucken der Ergebnisse erfolgte über einen ebenfalls angeschlossenen "Honeywell-Schreiber Elektronik 18".

Berechnung: Es wurde der Anteil des immunreaktiven ^{125}J-Rinderinsulins bestimmt, der von den Insulinantikörpern des Patientenserums gebunden wurde. Die Berechnungsformel lautet:

$$\% \text{ ABI} = \frac{(\text{PS} - \text{NS}) \times 100}{(\text{A} - \text{NS})}$$

ABI: antikörpergebundenes Insulin

A: Radioaktivität von 0,2 ml Lösung aus den Gläschen 1 und 2 (Gesamtradioaktivität)

NS: Radioaktivität von 0,2 ml der Lösungen aus den Gläschen 3 und 4 sowie 5 und 6 (Normalseren), gemessen nach der Inkubation mit dem Ionenaustauscherstreifen (Mittelwert der 4-fach-Bestimmung)

PS: Radioaktivität von 0,2 ml Inhalt der Gläschen mit den Patientenseren nach der Inkubation mit den Ionenaustauscherstreifen (jeweils Mittelwert der Doppelbestimmung)

Die Interpretation der Ergebnisse aus den Patientenseren orientierte sich an folgender Einteilung (vgl. (42)):

Serum mit geringer Insulinbindung	ABI 10 bis 30 %
Serum mit mittlerer Insulinbindung	ABI 30 bis 70 %
Serum mit hoher Insulinbindung	ABI über 70 %

Fehlermöglichkeiten:
Die Methode führte am leichtesten durch nicht völlig exaktes Einbringen der Ionenaustauscherstreifen in die Gläschen zu falschen Ergebnissen. Sie mußten unter ständigem Drehen "einrotiert" werden, die Schleifen durften nicht zu eng gedreht und die Streifen nicht auf den Boden gepreßt werden; sie mußten jedoch vom Serum völlig bedeckt

sein. Schon der individuelle Unterschied, der aus der Mitarbeit mehrerer Personen am gleichen Test entsteht, konnte zu nicht unerheblichen Abweichungen führen.

II. Methode der Gelfiltration nach CHAO et al. (10), modifiziert nach GÖBEL (25).

Um die MONOTEST^{R}-Methode auf ihre Genauigkeit hin zu überprüfen, wurden Seren eines Patienten unter angenäherten Bedingungen mit der Methode der Gelfiltration gemessen.

Sephadex G 100 wurde über 48 Stunden in Aqua dest. (Ampuwa^{R}) gequollen, danach gewaschen und dekantiert. Über mehrere Stunden hinweg wurde dann das Gel mit 0,9 % NaCl-Lösung angereichert. Nach wiederholtem Dekantieren wurde das nicht zu trockene Gel in eine Säule mit einem Durchmesser von 0,9 cm bis auf die Höhe von etwa 27 cm aufgefüllt. Am Grund der Säule befand sich ein Auslaufstutzen, der vor Einfüllen des Gels mit Glaswolle so verstopft worden war, daß das Gel nicht mehr abfließen konnte.
Um die Radioaktivität des Eluats messen zu können, wurde es über einen Auslaufstutzen in einen dort angebrachten Teflonschlauch geleitet, der sich mit einer Wendel im Bohrloch eines Szintillationszählers befand. Die Wendel bestand aus Kupferdraht mit Gummiisolierung und hatte einen Gesamtdurchmesser von 2,5 mm. Der Teflonschlauch war zwölf mal um die Wendel gewickelt und mit einem Isolierband einfach befestigt. Die Windungen des Teflonschlauches (Firma Packard, Kat. Nr. 8800872) waren zusammen etwa 2,2 cm hoch, die Kantenlänge betrug etwa 1,2 cm. Die so umwickelte Wendel paßte genau in das Bohrloch; der hinausführende Teflonschlauch wurde in ein Auffanggefäß geleitet.

Um die Ergebnisse der Gelfiltration mit dem MONOTEST^{R} vergleichen zu können, war es notwendig, die quantitativ gleichen Meßgrößen zu verwenden. Beim MONOTEST^{R} machte der Anteil des radioaktiv markierten Insulins 0,1 ng aus bei einer Gesamtradioaktivität von 1 µCi, je Probe also etwa 0,02 µCi. Die Maßgröße war Prozent antikörpergebundenes Insulin.

Mit dem Gelfiltrationsverfahren konnte sowohl die Größe dieser prozentualen Antikörperbindung ermittelt werden, wie auch die Insulinbindungskapazität (IBK) in E/L Serum. Um nun 0,1 ng ^{125}J-Insulin pro 0,1 ml Serum zu erhalten, wurde ein Lyophilisat des radioaktiv markierten Insulins (Farbwerke Hoechst, Insulin-(J-125), Bestellnummer 5017) mit einer Gesamtradioaktivität zwischen 11,5 und 15 µCi - je nach Charge - mit 33,32 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt; die Radioaktivität je Probe lag zwischen 0,03 und 0,04 µCi. Ausgehend von 24,3 IE/mg Insulin (26), entsprechen 2 mE (= Menge des Lyophilisats) 83,3 ng. Dies in der obengenannten Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, ergab eine Konzentration von 2,5 ng pro ml bzw. 0,25 ng ^{125}J-Schweineinsulin pro 0,1 ml Lösung.

Zur Herstellung einer Stammlösung wurden 2 mg nicht radioaktiv markiertes Rinderinsulin verwendet; aus den verschiedenen Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung konnten folgende Konzentrationen hergestellt werden:

Lösung 1:	0,25 ng	Lösung 7:	100,0 ng
Lösung 2:	1,25 ng	Lösung 8:	250,0 ng
Lösung 3:	2,50 ng	Lösung 9:	500,0 ng
Lösung 4:	12,50 ng	Lösung 10:	1,0 µg
Lösung 5:	25,00 ng	Lösung 11:	2,5 µg
Lösung 6:	50,00 ng	Lösung 12:	5,0 µg

Es wurden Gemische hergestellt

a: zur Feststellung der unspezifischen Bindung
b: als Proben mit konstanter Menge an Serum und

radioaktiv markiertem ^{125}J-Schweineinsulin und mit den Lösungen 1 bis 12.

In den Gemischen befanden sich folgende Mengen der einzelnen Zusätze:
Gemisch zur Feststellung der unspezifischen Bindung:

0,10 ml ^{125}J-Schweineinsulinlösung (0,1 ng)
0,10 ml physiologische Kochsalzlösung
0,25 ml Normalserum

Probengemische:

0,10 ml ^{125}J-Schweineinsulinlösung (0,1 ng)
0,10 ml der Lösung 1 bis 12
0,25 ml Diabetikerserum.

Um die Ergebnisse der MONOTEST^{R}-Untersuchungen mit denen der Gelfiltrationsmethode vergleichen zu können, wurde das Probengemisch mit der Lösung Nr. 1 gemessen und dem MONOTEST^{R}-Ergebnis gegenübergestellt.
Die gemessene Radioaktivität wurde graphisch registriert. Bei Durchflußmessung entsprach der erste Gipfel der Gesamtmenge des eluierten gebundenen Insulins, der zweite dem des freien Insulins. Das Verhältnis der beiden Anteile zueinander konnte entweder automatisch integriert oder durch Planimetrie ausgemessen werden. Nach Abzug der unspezifischen Bindung fand sich bei steigendem Zusatz von unmarkiertem Insulin (Lösung 1 bis 12) eine Abnahme der relativen Insulinbindung. Dies wurde benützt zur Errechnung der Insulinbindungskapazität (36). Durch Auftragen des Verhältnisses $\frac{\text{gebundenes Insulin}}{\text{freies Insulin}}$ auf die Ordinate und der steigenden Konzentrationen des zugesetzten Insulins auf die Abszisse eines log-it-log-Papiers, ließ sich aus dem Schnittpunkt der Verbindung aller so erhaltener Punkte mit der Abszisse (bzw. der angelegten Tangente) die Insulinbindungskapazität in E/L Serum ablesen.

Fehlermöglichkeiten:
Zu kurze Quellzeit des Gels, zu ungenügende Elution des Gels mit physiologischer Kochsalzlösung. Dickflüssigkeit des Gels führte beim Aufgießen auf die Säule sehr leicht zu Blasenbildung und Einschluß von Luft. Zu dünnflüssiges Gel konnte trotz Glaswolle zum Ausfließen führen; das gleiche passierte bei zu dünn gestopfter Wolle. Dickgestopfte Glaswolle führte ebenfalls leicht zu Blasenbildung des Gels, ebenso zu schnelles Aufgießen. Nach Beschichten des Gels mit dem Serum und nach dessen Eindiffusion führte zu schnell nachgegossene NaCl zu inhomogener Beschichtung. Zu spät nachgegossene NaCl führte leicht zu Austrocknung der Oberfläche, Rißbildung zur Bildung von Luftblasen. Abgeschwemmte Gelteile führten leicht zum Verstopfen des Teflonschlauches, was die Durchflußzeit verlängerte und verzerrte graphische Ergebnisse erbrachte; daher mußte der Schlauch nach jeder zehnten Durchflußmessung gespült werden.

C. ERGEBNISSE

I. Untersuchung auf Insulinantikörper mit dem Insulin-Antikörper-MONOTEST^{R}.

Mit Hilfe dieses Verfahrens konnten 292 Seren von insgesamt 29 Patienten der Medizinischen Poliklinik Tübingen auf Insulinantikörper untersucht werden. Die 29 Patienten waren vorwiegend in ambulanter Behandlung, einige auch in stationärer. Die Seren der insulinbehandelten Diabetiker waren seit Herbst des Jahres 1974 gesammelt und unter Tiefkühlung aufbewahrt worden. Von der Mitte des Jahres 1975 an wurden sie dann zu entsprechenden Zeiten mit dem MONOTEST^{R} gemessen. Die letzte Messung erfolgte im März 1976, so daß sich Beobachtungszeiträume zwischen 6 und 18 Monaten ergaben. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 14,3 Monaten. Es handelte sich um 19 Erwachsenen- und Altersdiabetiker sowie um 10 Jugendliche Diabetiker. Insgesamt waren es 17 männliche und 12 weibliche Patienten. Die mittlere Diabetesdauer betrug 13,72 Jahre, die mittlere Dauer der Insulinpflichtigkeit 5,5 Jahre.

Die Patienten, die unter Verlaufsbeobachtung standen, wurden in drei Hauptgruppen aufgeteilt:

Gruppe A: Patienten, die mit "single component insulin", dem Insulin der höchsten Reinigungsstufe (Monotard^{R}), behandelt worden waren.

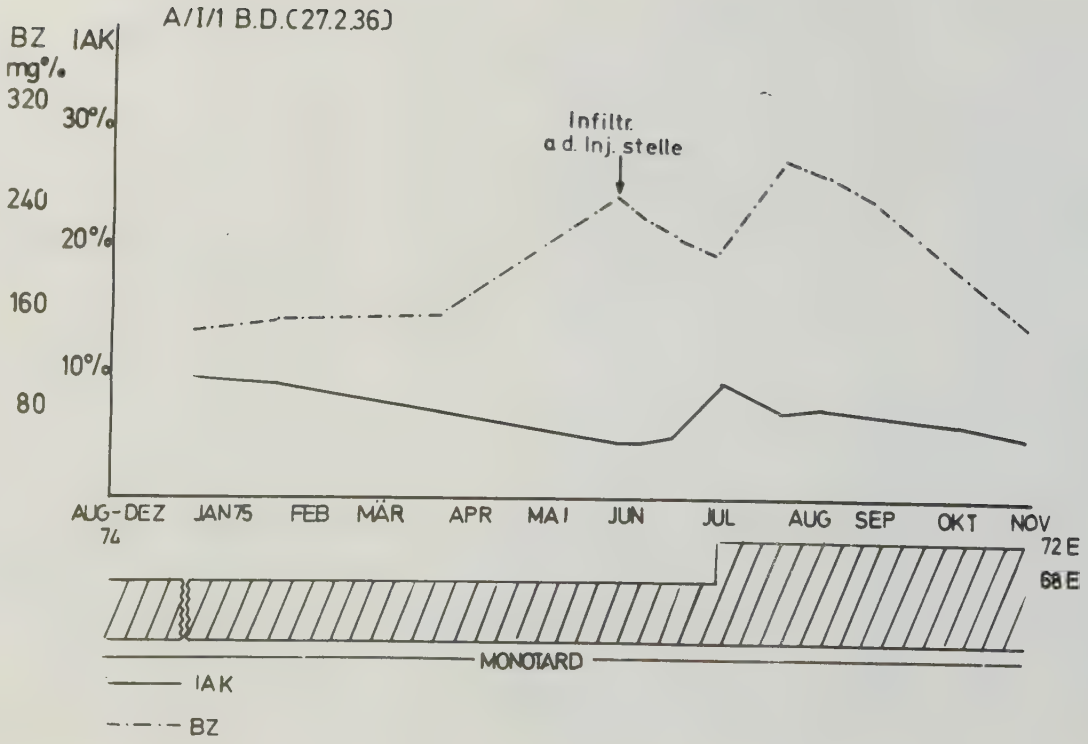
Gruppe B: Patienten, die mit dem chromatographisch gereinigten "single peak insulin" (Depot Insulin CR klar^{R}, Depot Insulin CS klar^{R}, HG Insulin CS Hoechst^{R}) behandelt worden waren.

Gruppe C: Patienten, die mit konventionellem, nicht chromatographisch gereinigtem Insulin (Rapitard^{R}, Depot Insulin S Hoechst klar, HG Insulin S Hoechst^{R}, Depot Insulin R Hoechst klar^{R}) behandelt worden war.

Diese Hauptgruppen wurden nochmal unterteilt entsprechend der Anzahl der verwandten Insulinspezialitäten. Es wurden die Verläufe geschildert und ausführlich graphisch dargestellt.

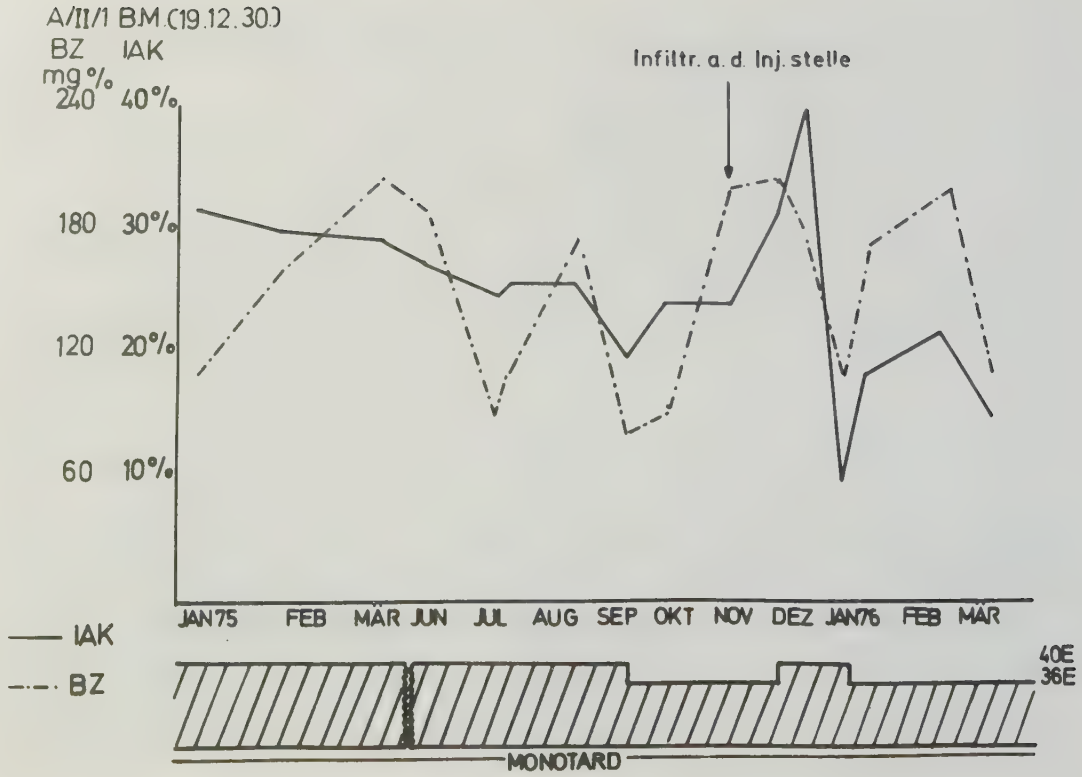
Gruppe A:
I. Patienten, die ausschließlich Monotard^{R} erhalten hatten.

A/I/1. B. D., (w), 30 Jahre alt, Jugendlicher Diabetiker seit dem 19. Lebensjahr, leicht adipös. Der Diabetes mußte seit 20 Monaten mit Insulin behandelt werden. Die Patientin erhielt im August 1974 erstmalig 76 E Monotard^{R}. Die Blutzuckermessung ergab einen durchschnittlichen Wert von ca. 170 mg%. Ödeme, die vor Beginn der Insulintherapie aufgetreten waren, bildeten sich rasch zurück. Etwa zur selben Zeit wurde eine Retinopathia diabetika festgestellt, ebenso eine linksseitige Glaskörperblutung; die Nierenfunktion war eingeschränkt. Der Blutdruck lag bei Werten von 180/110 mm Hg. Durch kontinuierliche Insulingabe konnte der Blutzuckerwert im Oktober deselben Jahres auf 99 mg% gesenkt werden; im November wurde die Insulindosis auf 64 IE tgl. zurückgenommen. Im Mai 1975 wurde eine allergische Reaktion an der Injektionsstelle festgestellt, die sich durch Cortisonumspritzung und verbesserte Injektionstechnik wieder zurückbildete. Bis zum Februar 1975 reduzierte sich der Bluthochdruck auf Normalwerte. Das Gewicht der Patientin konnte nicht oder nur mäßig reduziert werden.
In der graphischen Darstellung fällt die Antikörperkurve vom Beginn des Beobachtungszeitraumes im Februar bis zum Juni ab. Dies läßt darauf schließen, daß es nach Beginn der Insulintherapie zu einem initialen Anstieg der Antikörper gekommen war. Die Kontinuierlichkeit der Antikörperreduktion wurde durch die Entwicklung der allerg. Komplikation im Mai/Juni unterbrochen, setzte sich aber nach Abklingen der Symptome wieder fort. In derselben Zeit zeigt auch die Blutzuckerkurve erhöhte Werte, so daß die Insulindosis erhöht werden mußte. Im übrigen scheinen beide Kurven verhältnismäßig unabhängig voneinander zu verlaufen. Die Insulindosiserhöhung beeinflußtedie AK-Kurve nicht.


A/I/1 B.D.(27.2.36)
BZ mg%
IAK
320
240
160
80
30%
20%
10%
Infiltr. a.d. Inj. stelle
AUG-DEZ 74
JAN 75
FEB
MÄR
APR
MAI
JUN
JUL
AUG
SEP
OKT
NOV
72 E
68 E
MONOTARD
IAK
BZ

A/II. Patienten, die nach Behandlung mit anderen Insulinpräparaten auf Monotard^{R} umgestellt worden waren.

A/II/1. B. M., (w), 45 Jahre alt. Der Diabetes war seit 4 1/2 Jahren bekannt, die Behandlung mit Insulin wurdeseit 2 3/4 Jahren durchgeführt. Die Patientin hatte bei Bekanntwerden der Erkrankung im Januar 1971 einen Blutzucker von 400 mg%. Zunächst erfolgteeine diätetische Behandlung mit unterstützenderGabe von Biguaniden. Im Januar 1972 lag die Blutzuckerhöhe bei 200 mg%, im August 1973 erreichte er wieder eine Höhe von 320 mg%. Die Patientin erhielt daraufhin 40 IE Depot-Insulin Hoechst klar^{R}. Bis zum November deselben Jahres wechselte die Menge der Insulineinheiten zwischen 36 und 44. Dann erfolgte eine Umstellung auf Monotard^{R} mit einer Anfangsdosis von 36 IE tgl.. Der Blutdruck der Patientin lag immer im Normbereich, ebenso auch das Gewicht. Die Umstellung auf Monotard^{R} brachte keine Dosiseinsparung. In der graphischen Darstellung zeigt sich insgesamt eine fallende Antikörpertendenz. Dies läßt vermuten, daß es vor der Monotard^{R}-Therapie zu einem starken Antikörperanstieg gekommen war, der sich nun langsam zurückbildete. Im November des Jahres 1975 entwickelte sich eine lokale Infiltration am Injektionsort, die auf falsche Injektionstechnik zurückgeführt werden mußte. Die Antikörperkurve zeigt einen vorübergehenden steilen Anstieg mit anschließend sturzartiger Reduktion nach kurzfristiger Dosiserhöhung, so daß hier eine gewisse Abhängigkeit zwischen Antikörpern und Insulindosis vermutet werden kann. Die Blutzuckerkurve ist verhältnismäßig instabil, zeigt jedoch ebenfalls einen gewissen, zu den Antikörperwerten parallelen Verlauf. Unter der Monotard^{R}-Therapie legte die Patientin an Gewicht zu, was seinerzeit auf eine Diätvernachlässigung zurückgeführt werden mußte.

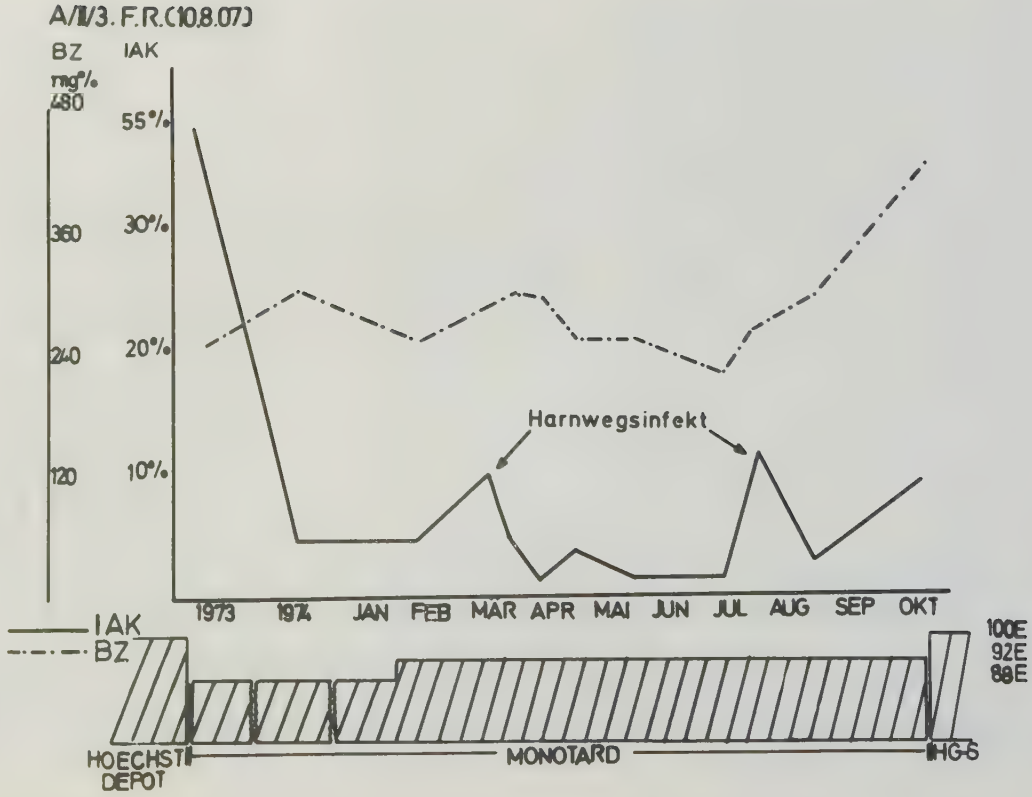

A/II/1 B.M.(19.12.30)
BZ mg%
IAK
240
40%
180
30%
120
20%
60
10%
Infiltr. a. d. Inj. stelle
JAN75
FEB
MÄR
JUN
JUL
AUG
SEP
OKT
NOV
DEZ
JAN76
FEB
MÄR
IAK
BZ
40E
36E
MONOTARD

A/II/2. B. J., (w), 43 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1966 bekannt und seit derselben Zeit insulinpflichtig. Die Patientin hatte zunächst Zink-Protamin-Insulin erhalten und im Januar 1970 einen Hypoglykämischen Schock entwickelt, worauf eine Umstellung auf Insulin-Depot-Hoechst klar^{R} erfolgt war. Diese Behandlung wurde beibehalten, bis es im Januar 1974 wiederum zu einer ausgeprägten Schocksymptomatik kam. Nun wurde auf Monotard^{R} umgestellt, jedoch nur noch 28 IE gegeben. Doch auch hier kam es im November deselben Jahres zu schweren Schockzuständen. Eine Umstellung auf Insulin Depot CR Hoechst^{R} mit derselben Menge verhinderte bis zum Zeitpunkt der Antikörpermessungen weitere Komplikationen der vorgenannten Art. Während der gesamten Insulintherapie kam es zu extremen Blutzuckerschwankungen zwischen 380 mg% und 40 mg%. Zwei Antikörpermessungen, die durchgeführt worden waren, ergaben folgende Werte.

Serum vom 15. 1. 74: IAK 50,98 %, BZ 60 mg%
Serum vom 10. 12. 74: IAK 40,46 %, BZ 320 mg%.

Der Patient gab nach Umstellung auf Monotard^{R} eine eindeutige Besserung der subjektiven Symptome wie Zittern, Benommenheit und Schwächegefühle an. Das letztgenannte Präparat scheint eine besonders stabilisierende Wirkung ausgeübt zu haben.

A/II/3. F. R., (w), 69 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1966 bekannt und seit derselben Zeit insulinpflichtig. Die Patientin erhielt von anfang an Insulin Depot Hoechst klar, 110 IE tgl. Es entwickelte sich ein hoher Antikörpertiter, der am 6. 12. 1973 bei 55 % lag. Am 14. 12. deselben Monats wurde auf Monotard^{R} umgestellt, wobei die Insulindosis auf 88 IE gesenkt werden mußte. Die Höhe des Blutzuckers konnte dennoch nicht genügend gesenkt werden, sie schwankte zwischen 250 mg% und 350 mg%. Dennoch fielen die Antikörper unter Monotard^{R} drastisch ab. Die Hypertonie von zuvor 180/100 mm Hg normalisierte sich. Das Gewicht der sehr adipösen Patientin (30 kg Überge-


A/II/3. F.R.(10.8.07)
BZ
mg%
480
360
240
120
IAK
55%
30%
20%
10%
Harnwegsinfekt
1973
1974
JAN
FEB
MÄR
APR
MAI
JUN
JUL
AUG
SEP
OKT
IAK
BZ
100E
92E
88E
HOECHST
DEPOT
MONOTARD
HG-5

gewicht) ließ sich während dieser Zeit um 8 Kilogramm reduzieren.
Eine im März 1975 aufgetretene Hyperlipoproteinämie und eine Cystitis im Juli beeinflußten die Antikörperkurve. Der Anstieg der Blutzuckerwerte im Oktober ließ sich nicht begründen; er war Anlaß zur Umstellung auf HG Insulin CS-Hoechst^{R}. Aus dem Verhalten der Antikörper-und der Blutzuckerkurven konnte kein Zusammenhang geschlossen werden. Die Patientin selbst gab unter der Monotard^{R}-Therapie subjektive Besserung an.

A/II/4. H. A., (w), 81 Jahre alt. Der von anfang an insulinpflichtige Diabetes bestand seit 1973. Die adipöse Patientin erhielt zunächst 40 E Depot Insulin S - Hoechst klar. Im Juni 1975 entwickelte sich eine lokale Allergie vom lymphozytären Typ beidseits an den Oberschenkeln in Form roter Infiltrate, handtellergroß. Nach Umsetzen auf dieselbe Menge Monotard^{R}-Insulin bildete sich die Allergie innerhalb von drei Wochen vollständig zurück. Gleichzeitig wurde der Patientin eine exaktere Injektionstechnik beigebracht.
Gemessene Antikörperwerte:
Serum v. 25. 6. 1975: 10,43 %; Serum v. 23. 9. 1975: 8,36%
Serum v. 23. 10. 1975: 7,38%.

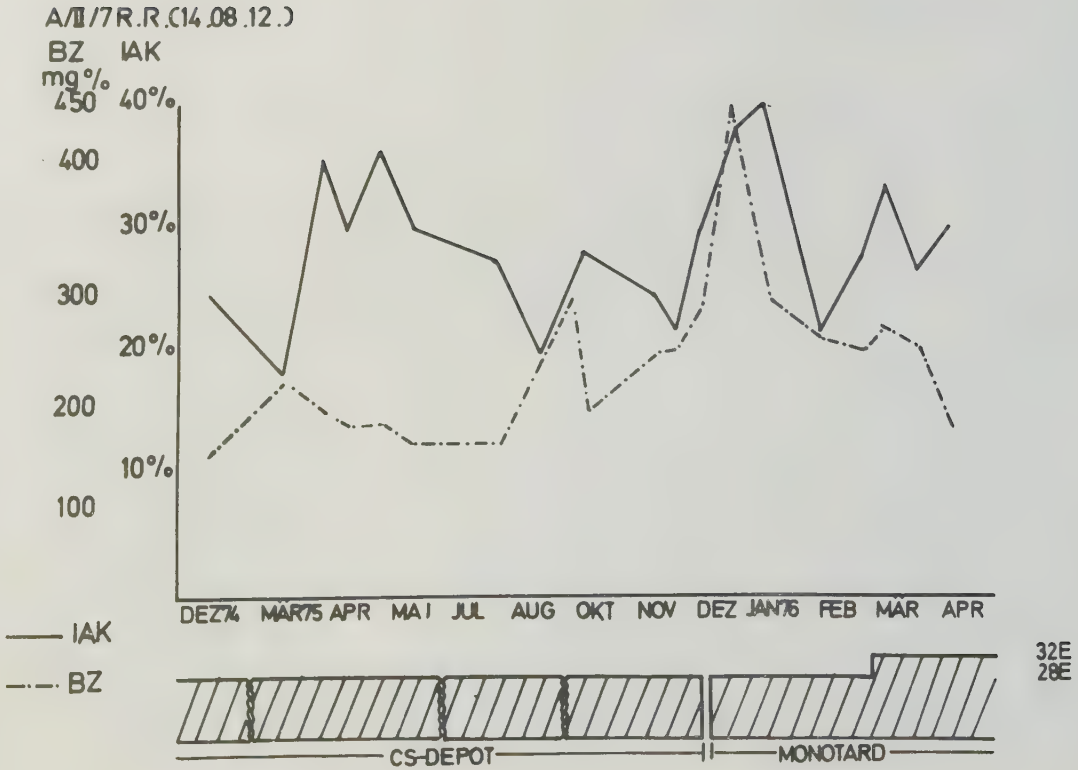
A/II/5. M. W., (m), 28 Jahre alt, jugendlicher Diabetiker. Der Diabetes war bekannt seit 1968 und ebensolange insulinpflichtig. Der Patient erhielt von anfänglich 48 E Depot Insulin Hoechst ansteigend bis zu einer täglichen Menge von 102 E im Juni 1972. Die Blutzuckerwerte schwankten in dieser Zeit zwischen 240 mg% und 440 mg%. Daraufhin bekam er 68 E MC Semilente^{R} Insulin, worauf Muskelzittern und Hypoglykämien auftraten. Im Februar 1975 wurde der Patient auf Monotard^{R}-Insulin umgestellt. Zwei Antikörpermessungen vor der Monotard-Therapie ergaben sehr hohe Werte, so daß daraus geschlossen werden konnte, daß die nachfolgende Therapie mit dem hochgereinigten Insulin

die Antikörperlage des Patienten verbessert haben muß. Der Patient hatte sich zu keiner Zeit an diätetische Vorschriften gehalten.
Gemessene Antikörperwerte:
Serum v. 27. 2. 1975: 66,2 %, BZ: 246 mg%
Serum v. 28. 3. 1975: 67,3 %, BZ: 142 mg%.

A/II/6. R. F., (m), 75 Jahre alt. Der Diabetes war bekannt seit 1954 und seit 1968 insulinpflichtig. Der Patient erhielt anfänglich 56 E HG Insulin S Hoechst^{R}. Im Januar 1972 wurde auf Depot Insulin Hoechst klar^{R} umgestellt. Im Februar 1973 war der Blutzucker von sonst üblichen Werten zwischen 120 mg% und 250 mg% auf 400 mg% angestiegen. Durch eine Dosiserhöhung auf 60 E Insulin konnte diese Stoffwechselentgleisung beherrscht werden. Im Oktober 1974 begann die Behandlung mit 60 E Monotard^{R}, da inzwischen eine Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson diagnostiziert worden war. Nachfolgende hypoglykämische Zustände zwangen zur Reduktion der Dosis auf 30 E. Gleichzeitig konnte eine Hypertonie mit Werten von 195/110 mmHg erfolgreich angegangen werden, was unter der früheren Insulintherapie nicht möglich gewesen war. Ebenso bildeten sich auch aufgetretene Ödeme zurück.
Gemessene Antikörperwerte:
Serum v. 12. 12. 1974: 25,08 %; Serum v. 13. 3. 1975: 19,12 %.

A/II/7. R. R., (w), 64 Jahre alt. Der seit 1970 bekannte Diabetes war seit 1973 insulinpflichtig. Die Therapie war mit 32 E Depot Insulin CS Hoechst^{R} angefangen worden. Die Diagnose konnte anläßlich eines stationären Aufenthaltes des Patienten wegen einer Hyperthyreose gestellt werden. Die Blutzuckerwerte schwankten damals um 200 mg%. Im Juni 1974 wurde die Dosis auf 28 E reduziert.
Zur graphischen Darstellung:
Im April 1975 entwickelte der Patient eine Bronchopneumonie. Während dieser Zeit ließ sich ein deutlicher Antikörperanstieg registrieren. Im Oktober deselben Jahres konnte

eine Retinopathie festgestellt werden, die von einer Konjunktivitis begleitet war. Auch hier stiegen die Antikörper wieder etwas an. Eine weitere hyperthyreotische Krise im Dezember ließ die Antikörper besonders stark ansteigen. Dies führte dann auch zur Umstellung auf Monotard^{R}-Insulin. Die noch weiter ansteigenden Antikörper fielen erst etwa vier Wochen, dann jedoch drastisch ab. Der im März zu verzeichnende Gipfel könnte initial durch die Umstellung bedingt sein. Vom Oktober an zeigt die Blutzuckerkurve eine auffallende Parallelität. Ebenso interessant ist auch die Feststellung, daß trotz hoher Antikörperwerte der Bedarf an Insulin in den physiologischen Grenzen blieb und es - zumindest aus der Sicht des Insulinverbrauchs - zu keiner Resistenzentwicklung kam.


A/II/7 R.R. (14.08.12.)
BZ
mg%
IAK
450
400
300
200
100
40%
30%
20%
10%
DEZ74
MÄR75
APR
MAI
JUL
AUG
OKT
NOV
DEZ
JAN76
FEB
MÄR
APR
IAK
BZ
32E
28E
CS-DEPOT
MONOTARD

Gruppe B:
I. Patienten, die ausschließlich Depot Insulin CR Hoechst^{R} erhalten hatten.

B/I/1. K. E., (m), 42 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1969 bekannt und seit 1970 insulinpflichtig. Der Patient war sehr adipös (30 kg Übergewicht). 1974 wurden eine Kimmelstiel-Wilsonsche Erkrankung festgestellt, eine Hyperlipidämie vom Typ IIa und eine Hypertonie mit 210/130 mmHg. Am Ende dieses Jahres wurde eine Mitralinsuffizienz bekannt. Die Insulindosen schwankten zwischen 72 E und 56 E, die Blutzuckerwerte zwischen 180 mg% und 250 mg%. Zwei Antikörpermessungen zeigten dem gegenüber jedoch niedere Werte:
Gemessene Antikörper:
Serum v. 17. 12. 1974: 5,42 %; Serum v. 14. 1. 1975: 7,28 %.

B/I/2. N. P., (w), 65 Jahre alt.Der Diabetes war seit 1966 bekannt und seit August 1975 insulinpflichtig. Schon ein Monat nach Beginn der Therapie ließen sich hohe Antikörperwerte feststellen, die jedoch im Verlaufe eines halben Jahres wieder abfielen. Hier wurde vermutlich ein "initialer Boostereffekt" beobachtet.

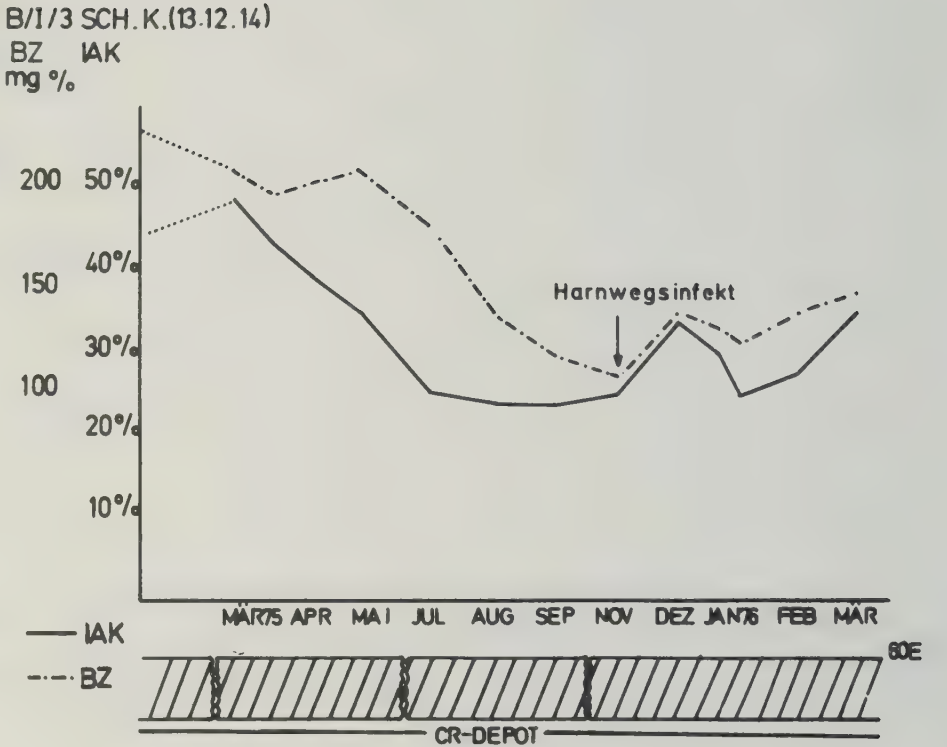
Serum v. 23. 9. 1975: 46,36 %
Serum v. 9. 12. 1975: 30,23 %
Serum v. 13. 1. 1976: 14,39 %
Serum v. 16. 3. 1976: 16,15 %.

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes blieben die Blutzuckerwerte in den Grenzen zwischen 93 mg% und 110 mg%.

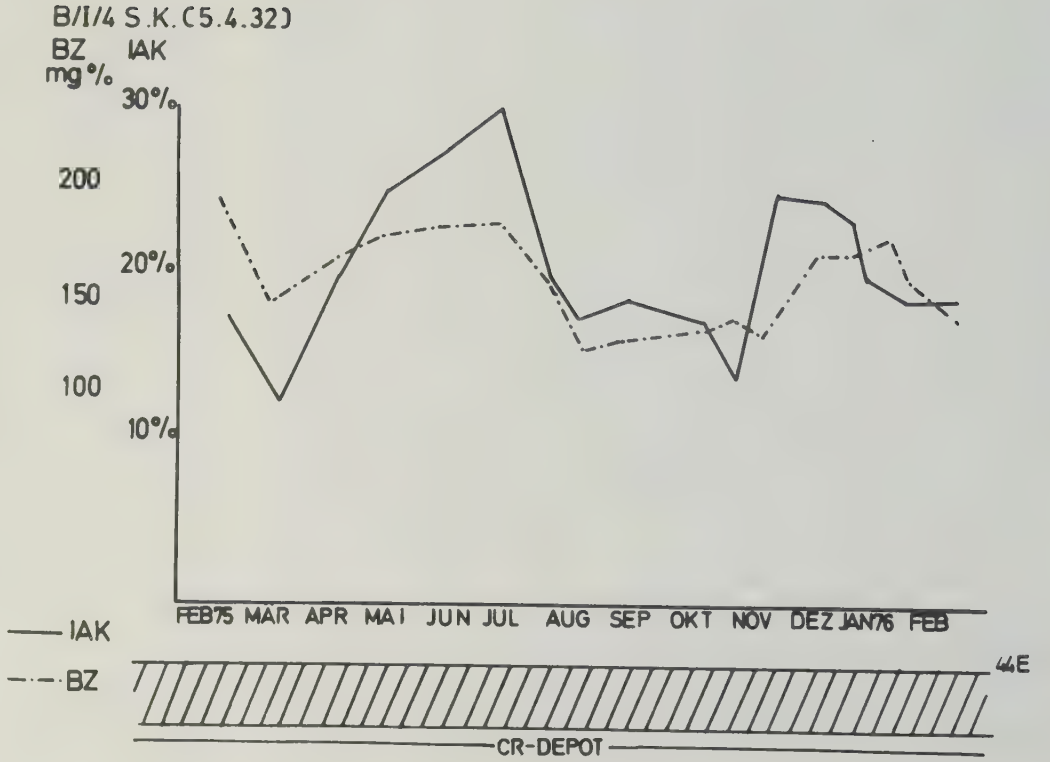
B/I/3. Sch. K., (w), 62 Jahre alt. Der seit 1954 bekannte Diabetes wurde 1974 insulinpflichtig. Die Patientin erhielt zwischen 60 E und 72 E Insulin. Neben einer allgemeinen Gefäßsklerose konnten in den Jahren vor Beginn der Insulintherapie eine diabetogene Polyneuropathie, Hyperlipidämie und wechselweise auftretende Angina-pecto-

ris-Anfälle beobachtet werden. Unter der Insulintherapie verbesserten sich die Befunde. Am deutlichsten ließ es sich an der vormals mit 210/110 mmHg therapieresistenten Hypertonie nachweisen. Bis zum März 1975 hatte sich der Blutdruck auf Werte von 160/70 mmHg eingestellt, nachdem der Hochdruck früher auch unter entsprechender Therapie nicht hatte beseitigt werden können. Die Blutzuckerwerte lagen vor dem August 1974 im Bereich von 300 mg%. Auch hier kam es zu einer Verbesserung .

Zur graphischen Darstellung: Im Anfangsteil der Kurve konnte ein Abfall der Antikörperwerte verzeichnet werden. Dies war vermutlich auf einen zuvor erfolgten "initialen Boostereffekt" zurückzuführen. Die Kurve der Blutzuckerwerte wies ein ähnliches Verhalten auf und verhielt sich stellenweise parallel. Ein Harnwegsinfekt im Januar 1975 bewirkte einen Peak beider Kurven.


B/I/3 SCH. K.(13.12.14)
BZ mg %
IAK
200
150
100
50%
40%
30%
20%
10%
Harnwegsinfekt
MÄR75 APR MAI JUL AUG SEP NOV DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
60E
CR-DEPOT

B/I/4. St. K., (m), 44 Jahre alt. Der 1957 aufgetretene Diabetes wurde 1973 insulinpflichtig. Seit Beginn der Insulintherapie wurden 44 E gegeben. Der Patient hatte immer etwa 25 kg Übergewicht.
Zur graphischen Darstellung: Für das undulierende Verhalten der Antikörperkurve konnte keine Erklärung gefunden werden außer einer jahreszeitlichen Abhängigkeit. Die Kurve der Blutzuckerwerte wies ein ähnliches Verhalten auf.


B/I/4 S.K.(5.4.32)
BZ mg%
IAK
30%
200
20%
150
100
10%
FEB75 MÄR APR MAI JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ JAN76 FEB
IAK
BZ
44E
CR-DEPOT

II. Patienten, die nach Applikation anderer Insuline Depot Insulin CR Hoechst^{R} erhielten.

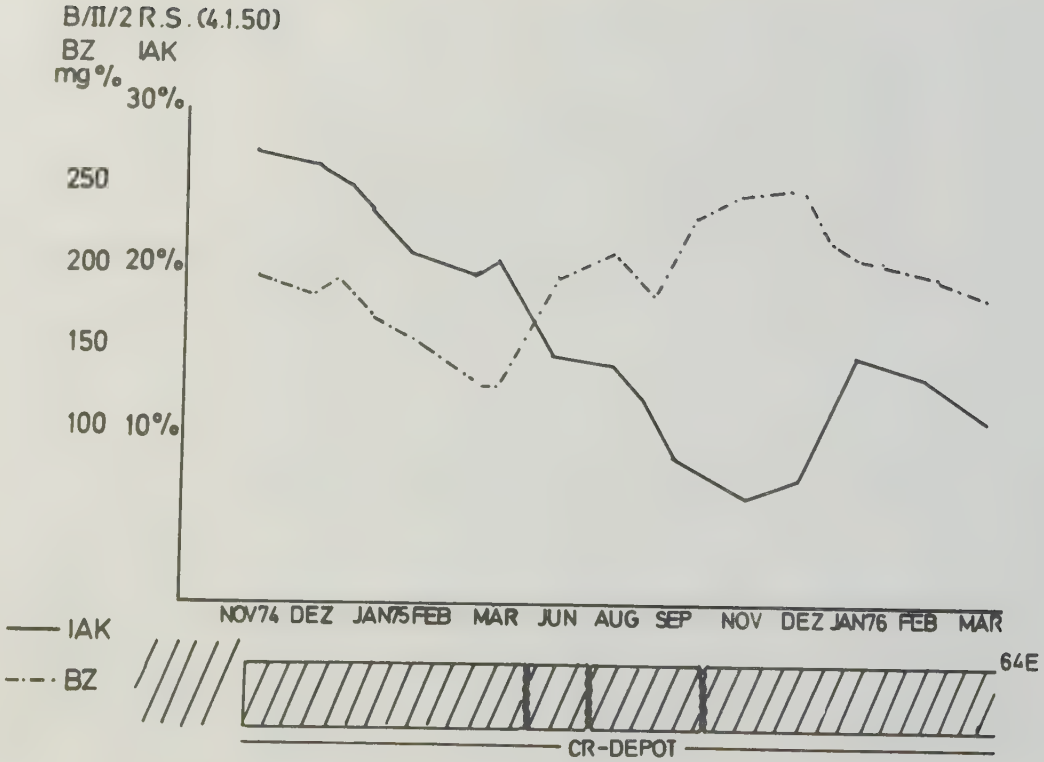
B/II/1. L. N., (m), 18 Jahre alt. Der Diabetes vom Jugendlichen Typ war seit 1974 bekannt und insulinpflichtig. Der bei diesem Patienten auf dem Boden einer Mumps-Pankreatitis entstandene Diabetes war mit 24 E Komb Insulin Hoechst^{R} eingestellt worden. Dennoch erreichte der Blutzucker im Juli 1974 Werte von 800 mg%. Eine Antikörpermessung im September deselben Jahres ergab einen Wert von 90 %! Daraufhin erfolgte eine Umstellung auf 16 E Depot Insulin CR Hoechst^{R}. Trotz des hohen Antikörpertiters waren keine Komplikationen oder auffälligen Beschwerden festgestellt worden. Er scheint eher Ausdruck einer isolierten Reaktion auf die Pankreatitis gewesen zu sein. Unter der Therapie mit dem neuen Insulin verlief die diabetische Erkrankung so günstig, daß im April 1976 auf eine weitere Zuführung von Insulin verzichtet werden konnte. Es war gehäuft zu hypoglykämischen Zuständen gekommen. Zur weiteren Therapie genügte die Gabe oraler Antidiabetika. Eine Antikörperbestimmung im Oktober 1975 zeigte einen beinahe totalen Abfall der Antikörper. Gemessener Antikörperwert:

Serum v. 3. 10. 1975: 7,17 %.

Mit ein Grund für den während des hohen Antikörpertiters geringen Insulinbedarf könnte eine damals bestehende terminale Niereninsuffizienz gewesen sein.

B/II/2. R. S., (m), 26 Jahre alt. Der Diabetes vom Jugendlichen Typ war seit 1970 bekannt und insulinpflichtig. Der Patient hatte zunächst 56 E Depot Insulin Hoechst klar^{R} erhalten. Während eines vorübergehenden Aufenthalts in seiner Heimat Jugoslawien wurden ihm dort 28 E des obengenannten Präparats und 28 E Insulin-Zinco-Protamin verordnet. Im November 1970 wurde er dann hier wieder auf 48 E Komb. Insulin Hoechst^{R} umgestellt. In der Folgezeit mußte die Dosis erhöht werden, da die Blutzuckerwerte

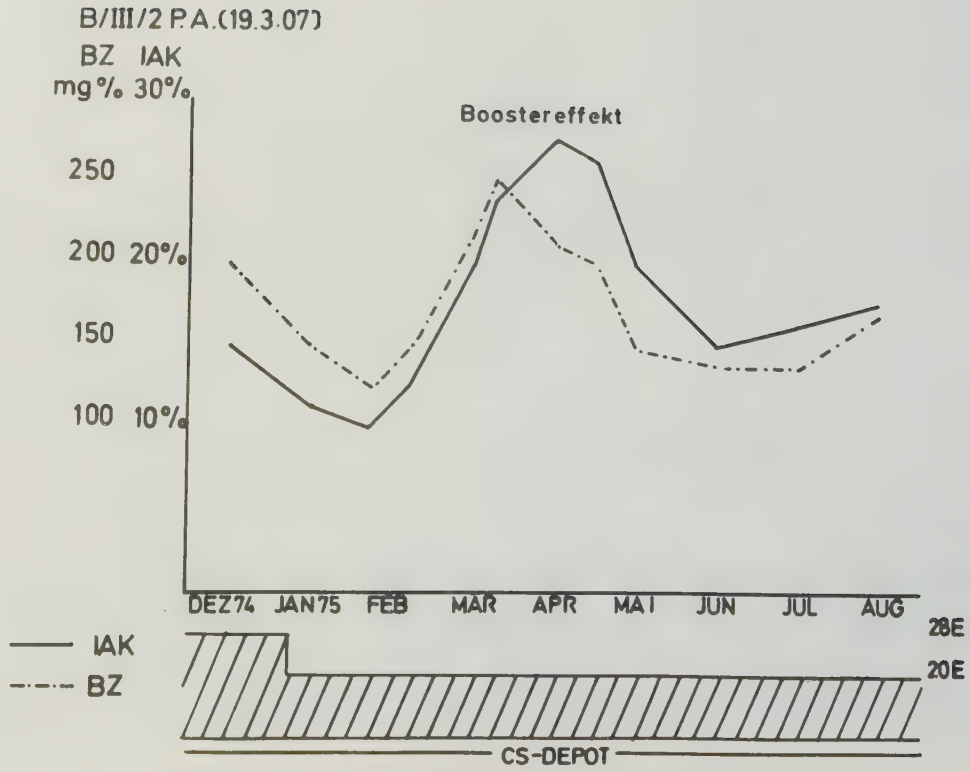
anstiegen. Ende 1973 erreichten sie eine Größe um 340 mg%. Der Patient ging dann wiederum für ein Jahr nach Jugoslawien und erhielt während dieser Zeit eine uns nicht näher beschriebene Insulinspezialität. Nach seiner Rückkehr im November 1974 wurde die Therpaie mit 64 E Depot-Insulin CR Hoechst^{R} fortgesetzt.
Die graphische Darstellung begann mit dem Zeitpunkt der Verwendung des letztgenannten Insulinpräparates. Die Antikörperkurve wies schon einen Monat nach Therapiebeginn einen kontinuierlichen Abfall auf. Daraus ließ sich der Schluß ziehen, daß durch die Verwendung und den Wechsel der verschiedenen Insulinpräparate unterschiedlichsten Reinheitsgrades ein relativ hoher Insulinantikörpertiter entstanden war, der nun nach Gabe des reineren Insulins zurückgebildet wurde. Unter der Behandlung mit den weniger gereinigten Insulinen war der Patient öfters in präkomatöse Zustände gefallen. Unter Gabe des chromatographierten Insulins war dies nicht mehr beobachtet worden. Eine Erklärung für den immer noch hohen Blutzuckerspiegel könnte ihren Grund wohl darin gehabt haben, daß sich der Patient an keine diätetischen Vorschriften gehalten hatte. Dies ließ sich besonders deutlich am Verhalten der beiden Kurven im November 1975 demonstrieren. Der Anstieg der Antikörperkurve im Februar 1976 scheint Folge einer schweren Bronchitis gewesen zu sein, die der Patient durchgemacht hatte.


B/II/2 R.S. (4.1.50)
BZ mg%
IAK
30%
250
200
20%
150
100
10%
NOV74 DEZ JAN75 FEB MAR JUN AUG SEP NOV DEZ JAN76 FEB MAR
IAK
BZ
64E
CR-DEPOT

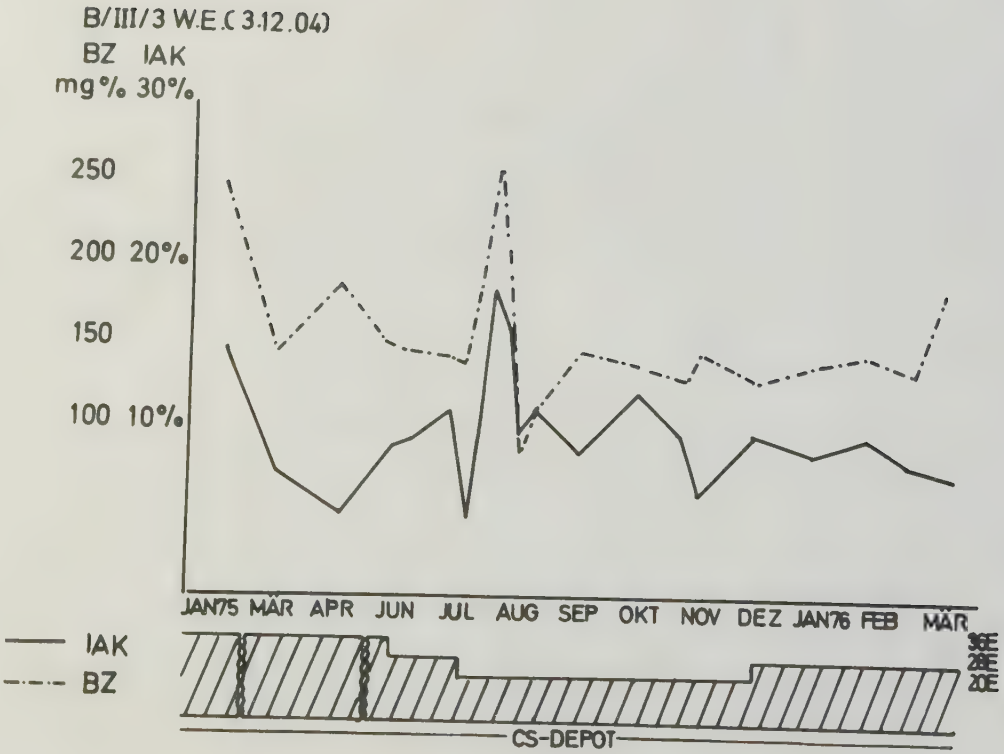
III. Patienten, die ausschließlich Depot Insulin CS Hoechst^{R} erhalten hatten.

B/III/1. A. E., (m), 22 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1968 bekannt und insulinpflichtig. Der Patient hielt sich kaum an Diätempfehlungen. Der anfängliche Insulinbedarf betrug 68 E. 1974 wurde eine Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson diagnostiziert. Zur selben Zeit war der Blutzucker auf 380 mg% angestiegen. Dennoch waren die gemessenen Antikörperwerte niedrig.
Serum v. 25. 2. 1975: 6,21%, BZ: 108 mg%, Ins. Bedarf: 68 E
Serum v. 15. 4. 1975: 7,27%, BZ: 150 mg%, Ins. Bedarf: 24 E.
Nachdem sich der Patient im Frühjahr 1975 diätetisch disziplinierter verhalten hatte, konnte die Insulindosis reduziert werden.

B/III/2. P. A., (w), 70 Jahre alt. Der Diabetes wurde 1970 bekannt und im November 1974 insulinpflichtig.
Die Patientin litt vor Beginn der Insulintherapie an einer Hypertonie, die auch mit Antihypertensiva nicht genügend hatte beherrscht werden können. Pectanginöse Beschwerden erweiterten das Krankheitsbild. Schon sehr früh nach Einsetzen der Insulingabe besserten sich die genannten Beschwerden. Von vormals 210/110 mmHg sanken die Blutdruckwerte auf 150/80 mmHg innerhalb von drei Monaten. Eine anfängliche lokale Allergie war Ergebnis einer mangelhaften Injektionstechnik. Mit besserer Handhabung des Injektionsgerätes konnte auch die Insulindosis von 28 E auf 20 E gesenkt werden. Blutzucker- und Antikörperkurven wiesen eine deutliche Parallelität auf.
In der graphischen Darstellung ließ sich im März/April 1975 ein erneutes Ansteigen beider Kurven registrieren. Dies könnte - zumal keine andere Erklärung vorliegt - Ausdruck eines initialen Boostereffekts sein.

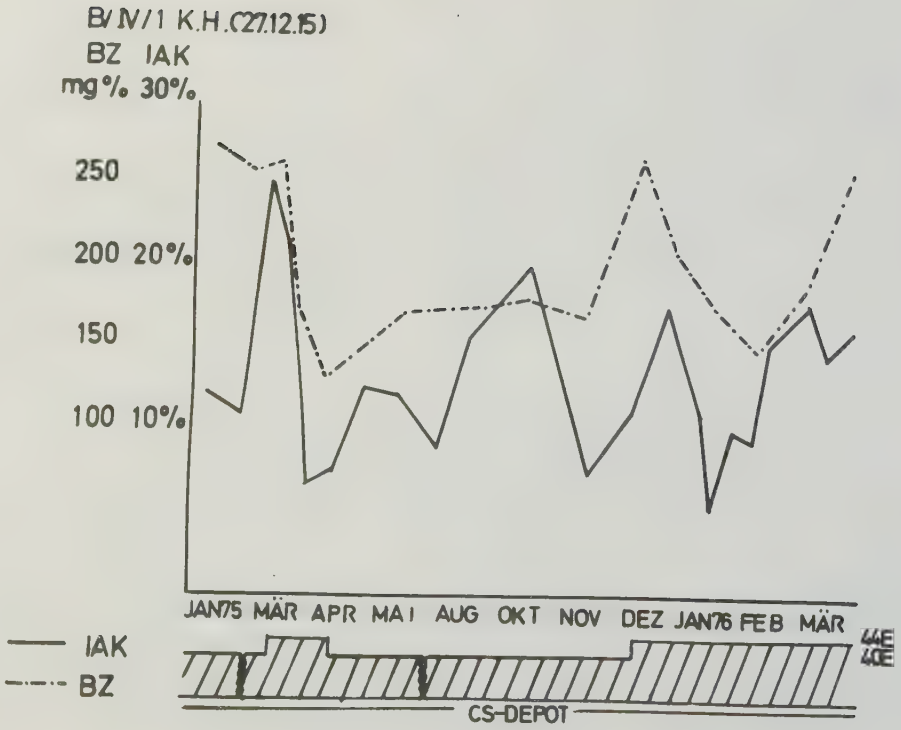

B/III/2 P.A.(19.3.07)
BZ IAK
mg% 30%
250
200 20%
150
100 10%
Boostereffekt
DEZ74 JAN75 FEB MAR APR MAI JUN JUL AUG
IAK
BZ
28E
20E
CS-DEPOT

B/III/3. W. E., (w), 72 Jahre alt. Der Diabetes wurde 1967 bekannt und im März 1972 insulinpflichtig. Bis zum Beginn der Insulintherapie hatte sich eine Hypertonie (190/105 mmHg) entwickelt, die Blutzuckerwerte lagen bei 220 mg%. Eine Woche nach Insulingabe schon konnten Antikörper nachgewiesen werden. Die Anfangsmenge von 28 E mußte im Januar 1975 auf 36 E erhöht werden, da die zwischenzeitlich abgesunkenen Blutzuckerwerte, die nun zwischen 110 mg% und 170 mg% geschwankt hatten, auf 260 mg% angestiegen waren.
Die graphische Darstellung, die im Januar 1975 beginnt, vermittelt den Eindruck einer anfänglichen Reduktion der Blutzucker- und Antikörperwerte, vermutlich durch die vorausgegangene Dosiserhöhung bedingt. Im August war eine Erhöhung der Triglyceride auf 500 mg% registriert worden, was im entsprechenden Kurvenverhalten deutlich gemacht werden konnte. Im Dezember wurde auf eine geringe Erhöhung des Blutzuckers hin die Insulindosis erhöht, was bei den Antikörpern jedoch eher eine Erniedrigung als eine Vermehrung verursachte. Die oben erwähnte Hypertonie ließ sich so gut therapieren, daß im weiteren Verlauf nur noch Normalwerte gemessen werden konnten. Interessant war es auch festzustellen, daß trotz vierjähriger Insulingabe das Durchschnittsniveau der Insulinantikörperkurve verhältnismäßig gering erschien; möglicherweise ein Effekt der geringeren Antigenität des Schweineinsulins.


B/III/3 W.E.(3.12.04)
BZ IAK
mg% 30%
250
200 20%
150
100 10%
JAN75 MÄR APR JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
CS-DEPOT
30E
20E
20E

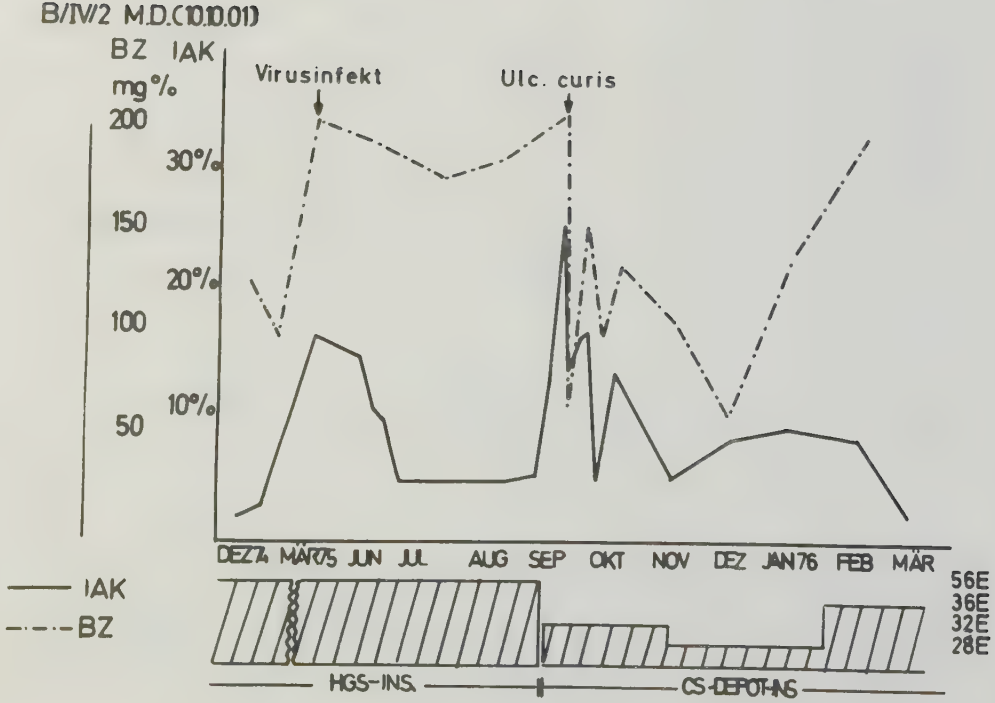
IV. Patienten, die nach Behandlung mit anderen Insulinpräparaten Depot Insulin CS Hoechst^{R} erhielten.

B/IV/1. K. H., (w), 61 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1968 bekannt und seit 1972 insulinpflichtig. Vor Beginn der Insulintherapie hatten sich die Blutzuckerwerte in den Grenzen zwischen 200 mg% und 300 mg% bewegt. Neben einer diabetogenen Retinopathie, 20 kg Übergewicht und einer Koronarsklerose wies die Patientin eine Hypertonie von 220/120 mmHg auf. Die Insulintherapie begann mit 32 E Depot Insulin Hoechst klar^{R}. Bis zum Juli 1974 stieg die Insulindosis auf 62 E an. Nachdem der Blutzuckerwert zuletzt auf 300 mg% angestiegen war, kam es zur Umstellung auf Depot Insulin CS Hoechst^{R}, wobei die Dosis auf 44 E reduziert werden mußte. Im November deselben Jahres stiegen die Blutzuckerwerte wiederum auf 300 mg% an, nachdem sie vorübergehend unter 200 mg% abgesunken waren. Erklärend muß hinzugefügt werden, daß die Patientin zwischenzeitlich ihr Gewicht um 10 kg hatte reduzieren können, bis zum November jedoch wieder zu ihrem früheren Übergewicht gekommen war.
Die graphische Darstellung beginnt im Januar 1975. Ein im März aufgetretenes Cholangitisrezidiv ließ den Antikörperspiegel ansteigen. Der hohe Blutzucker konnte durch eine Dosiserhöhung reduziert werden. Gleichzeitig war ein starker Abfall der Antikörper zu beobachten. Im Oktober ließ eine Infiltr. a. Inj.-Ort den Antikörpertiter wieder ansteigen. Eine Behandlung mit Cortison brachte den gewünschten Erfolg, so daß die Antikörper wieder unter 10 % fielen. Im Januar 1976 kam es gehäuft zu schweren pectanginösen Anfällen, Ende Februar hatte sich ein Ulcus cruris entwickelt und im März klagte die Patientin über die Beschwerden einer rheumatoiden Arthritis. Bei all diesen Komplikationen kam es zu krisenhaftem Ansteigen der Antikörper mit parallel zur Ausheilung fallender Tendenz. Während des gesamten Beobachtungszeitraums ließ sich der Hochdruck besser einstellen als früher. Im Vergleich zur

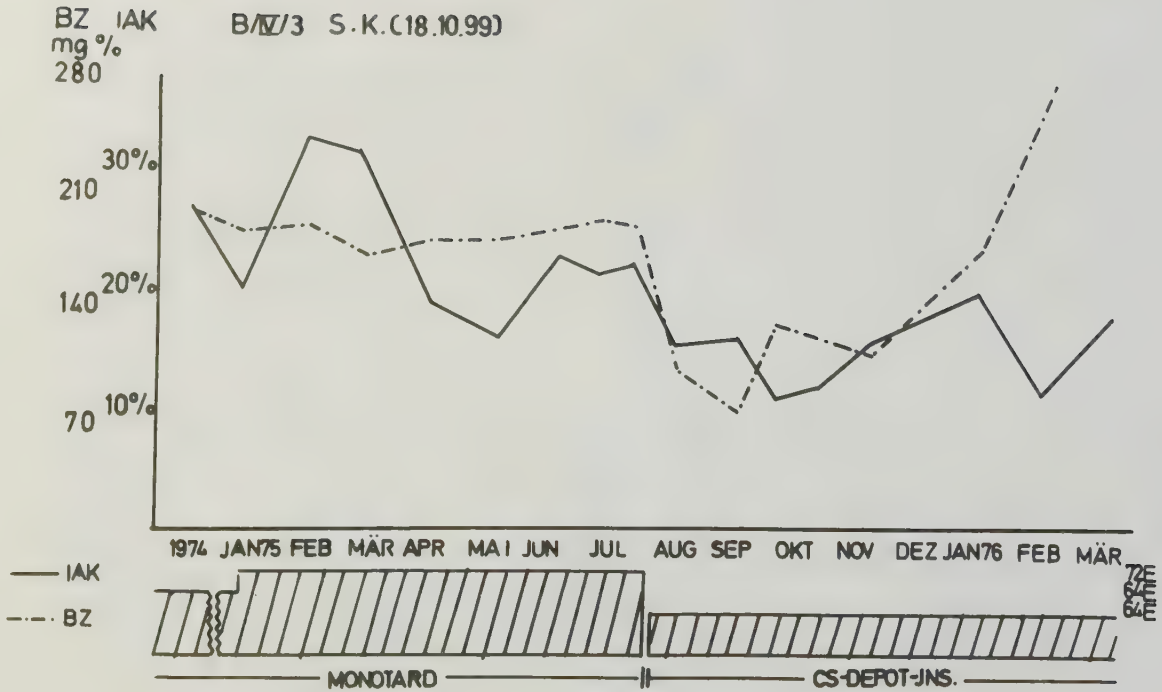

B/IV/1 K.H.(27.12.15)
BZ IAK
mg% 30%
250
200 20%
150
100 10%
JAN75 MÄR APR MAI AUG OKT NOV DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
44E
40E
CS-DEPOT

früheren Komplikationsfrequenz scheinen die komplikationsfreien Intervalle etwas länger geworden zu sein. Gegen Ende der Beobachtung schienen sich die Zeichen einer erneuten Resistenzentwicklung zu vermehren.

B/IV/2. M. D., (w), 75 Jahre alt. Der seit 1965 bekannte Diabetes war seit April 1970 insulinpflichtig. Der Patientin waren zunächst 48 E HG Insulin CS Hoechst^{R} verordnet worden, womit jedoch die erhöhten Blutzuckerwerte nicht sehr wirkungsvoll hatten beeinflußt werden können. Sie bewegten sich immer noch zwischen 120 mg% und 290 mg%. Allerdings steht außer Frage, daß eine Hypertonie von 190/110 mmHG unter dieser Insulingabe deutlich besser zu beherrschen gewesen war als zuvor. Ebenso hatten sich die Triglyceride von ehemals 330 mg% auf Normwerte senken lassen.
Interessanterweise ließ die graphische Darstellung ein verhältnismäßig niederes Antikörperniveau erkennen, das dann im März 1975 während eines grippalen Infekts unterbrochen wurde. Im September trat ein Ulcus cruris auf. Hierbei kam es ebenfalls zu einem sehr starken Ansteigen der Antikörper. Diese Beobachtung war die Veranlassung zur Umstellung auf Depot Insulin CS Hoechst^{R}. Kurz danach kam es zu einer dramatischen Reduktion der Antikörper und des Blutzuckerspiegels. Gleichzeitig war es notwendig geworden, die Insulindosis von 56 E auf letztlich 28 E zu reduzieren. Da es sich bei den beiden verwendeten Insulinpräparaten um solche gleicher chromatographischer Reinigungsstufe handelt, ist die vorgenannte Reaktion auf die Umstellung nicht voll erklärlich. Diese Beobachtung gab zu der Vermutung Anlaß, daß schon das Umstellen selbst von einem Präparat auf ein anderes eine Reduktion der Antikörper bewirke. Da die Blutzuckerwerte nach einem halben Jahr wieder ihre alte Höhe erreicht hatten, lag es nahe anzunehmen, daß das Immunsystem der Patientin diese Zeit gebraucht habe, um gegen das "neue Insulin" neue, spezifische Antikörper zu entwickeln.


B/IV/2 M.D.(10.10.01)
BZ IAK
mg%
200
150
100
50
30%
20%
10%
Virusinfekt
Ulc. curis
DEZ74 MÄR75 JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
56E
36E
32E
28E
HGS-INS.
CS-DEPOT-INS

B/IV/3. S. K., (w), 77 Jahre alt. Der seit 1964 bekannte Diabetes wurde im Mai 1973 insulinpflichtig. Die Blutzuckerwerte hatten sich bis zum Mai 1973 unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen auf 400 mg% erhöht. Mit der Gabe von zunächst 48 E Depot Insulin Hoechst klar^{R} konnten sie auf 240 mg% gesenkt werden. Eine Intervallbehandlung mit 20 E Monotard^{R} vom April bis zum August 1974 brachte eine Verschlechterung. Die Blutzuckerwerte stiegen wieder auf 400 mg% an, und eine Antikörpermessung ergab einen Wert von 70 %. Nach einer weiteren Umstellung auf Depot Insulin CS Hoechst^{R} konnte der Blutzuckerspiegel auf 180 mg% absinken; die Insulindosis lag bei 64 E. Die graphische Darstellung zeigt eine insgesamt fallende Tendenz der Insulinantikörper. Verschiedene Komplikationen jedoch irritieren den Verlauf. Im Februar 1974 hatten die Antikörper den höchsten Wert erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine diabetogene Retinopathie festgestellt. Der Anstieg der Antikörper im Juli ging mit schweren pectanginösen Beschwerden einher. Die Umstellung auf das Hoechst-Insulin brachte nicht nur eine Verbesserung der Abwehrlage, sondern auch eine vorübergehende Reduktion der pathologisch erhöhten Blutzuckerwerte mit sich. Zugleich konnte die Insulindosis gesenkt werden. Dennoch scheint auch in diesem Falle der Erfolg nur vorübergehend gewesen zu sein. Schon fünf Monate später stiegen die Antikörper auf Werte über 20% und der Blutzucker auf über 200 mg% an. Wie schon in anderen Fällen war die Gabe eines gleich oder sogar weniger gereinigten Insulins von nur zeitweisem Erfolg beschieden; es ist auch hier zu vermuten, daß das Immunsystem des Patienten eine gewisse Zeit brauchte, um gegen das neue Insulin Antikörper zu entwickeln. Warum es jedoch unter Monotard^{R} zu schlechteren Erfolgen kamals unter dem zuerst gegebenen konventionellen Insulin, konnte nicht geklärt werden.

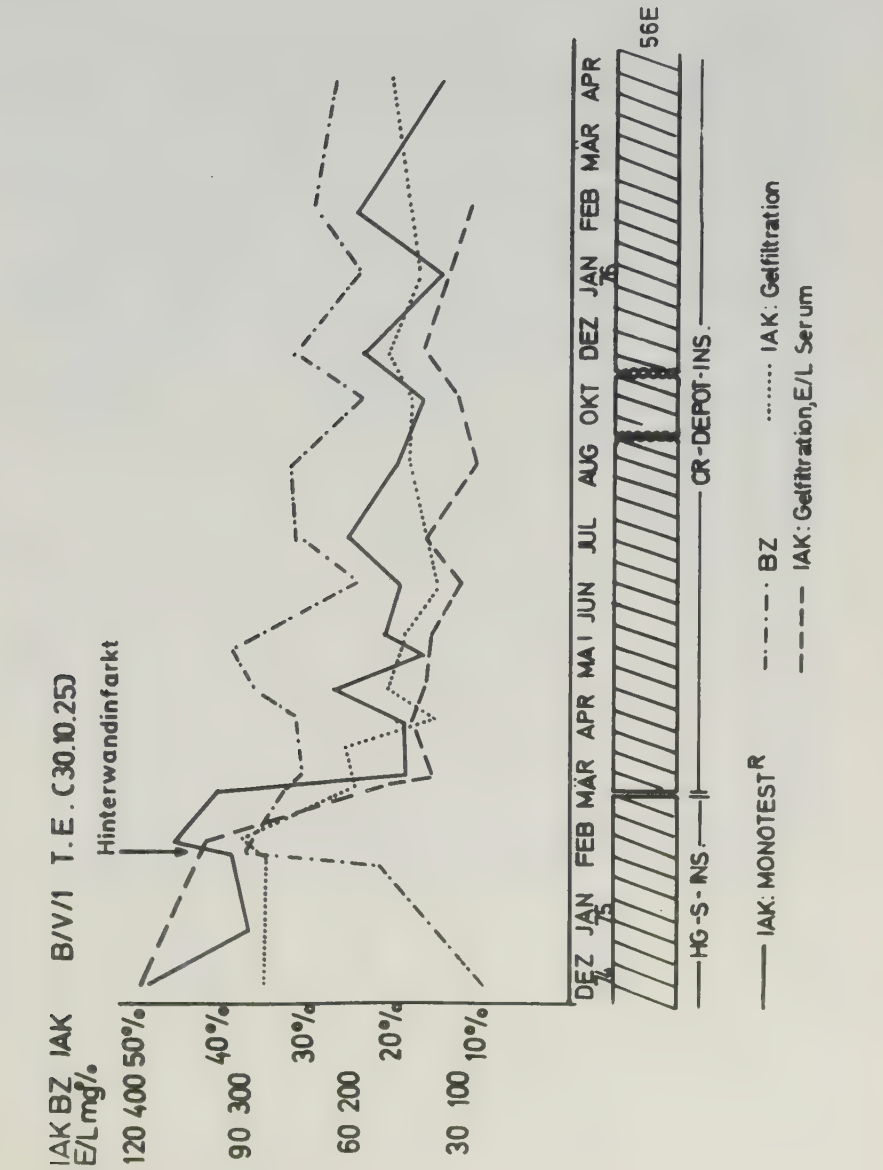

BZ IAK
mg %
280
210
140
70
30%
20%
10%
B/IV/3 S.K.(18.10.99)
1974 JAN75 FEB MÄR APR MAI JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
MONOTARD
CS-DEPOT-INS.

B/IV/4. S. F., (m), 49 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1954 bekannt und seit 1956 insulinpflichtig. Der Patient hatte bis zum September 1968 Depot Insulin Hoechst klar^{R} erhalten. Der Bedarf lag konstant bei 16 E. Dann hatte sich unter raschem Verlauf eine Resistenz entwickelt. Die Werte der regelmäßigen Blutzuckerkontrollen, die bis dahin zwischen 80 mg% und 175 mg% geschwankt hatten, waren auf 334 mg% angestiegen. Eine Umstellung auf Depot Insulin-CS Hoechst ließ sie wieder auf Normwerte absinken. Der Bedarf an Insulin erhöhte sich jedoch auf 48 E bis 72 E. Bis zur Mitte des Jahres 1974 erreichte der Blutzuckerspiegel wieder 466 mg%, wobei der Patient ueber Parästhesien in den Händen und Armen klagte. Im Frühjahr 1975 ließ sich bei konsequenter Fortsetzung der Insulingabe ein deutlicher Rückgang des hohen Blutzuckerspiegels registrieren; ebenso ging auch der Insulinbedarf zurück. Im Mai deselben Jahres ergab die Kontrolle einen Blutzucker von 156 mg% und einen Insulinbedarf von 52 E. Gemessene Antikörperwerte in der Zeit zwischen dem 12. 12. 1974 und dem 23. 5. 1976 schwankten zwischen 8,23 % und 16,71 %. Eine Erklärung für den zuletzt wieder eingetretenen Therapieerfolg könnte ein besseres Beachten der Diätvorschriften gewesen sein. Die plötzliche aufgetrene Insulinresistenz im September 1968 und der später konstant höhere Insulinbedarf konnten nicht erklärt werden; möglicherweise war es zu einer weiteren Verschlechterung der Insulineigenproduktion des Patienten gekommen.

V. Patienten, die nach Behandlung mit anderen Insulinpräparaten HG Insulin CS Hoechst^{R} erhielten.

B/V/1. T. E., (m), 50 Jahre alt. Der Diabetes wurde 1964 bekannt und insulinpflichtig. Bis zum November 1974 hatte der Patient 36 E Depot Insulin Hoechst klar^{R} bekommen. 1969 war er wegen eines Schilddrüsencarcinoms operiert worden. Er klagte über häufige pectanginöse Beschwerden und war wegen einer diabetogenen Retinopathie in augenärztlicher Behandlung. Die Blutzuckerwerte bewegten sich in den Grenzen zwischen 110 mg% und 332 mg%. Im Dezember 1974 wurde auf HG Insulin CS Hoechst^{R} umgestellt, von dem er zunächst 40 E erhielt. Bis zum Januar 1975 erhöhte sich diese Dosis dann auf 56 E. Der Blutzucker blieb bis Ende Dezember 1974 bei ca 100 mg%.
Die graphische Darstellung zeigt die zunächst günstige Wirkung des hochgereinigten Insulins auf den Blutzucker und den Insulinverbrauch. Dennoch sank der Antikörperspiegel, der sich zwischen 40 % und 50 % bewegte, bis zum März 1975 nur geringfügig ab. Ein im Februar hinzugekommener Herzinfarkt ließ den Spiegel wieder ansteigen. Der auf 300 mg% angestiegene Blutzucker machte es notwendig, nochmals umzustellen, so daß der Patient vom 4. März 1975 an dieselbe Dosis Depot Insulin CR Hoechst^{R} erhielt. Daraufhin kam es nun zu einem drastischen Abfall der Antikörper von zuvor 45 % auf nun 15 % innerhalb von drei Wochen. Auch der Blutzuckergehalt ließ sich reduzieren, allerdings weniger auffällig. Antikörper- und Blutzuckerkurve zeigten im weiteren Verlauf annähernd paralleles, undulierendes Verhalten, ohne jedoch - wie schon in anderen vorausgegangenen Fällen gezeigt - innerhalb des Beobachtungsraumes wieder entsprechend anzusteigen. Wie schon in den früheren beobachteten Fällen ist es auch hier auffällig, wie verschieden die Reaktion hinsichtlich der Antikörperbildung auf zwei Insulinzubereitungen gleicher Reinigungsstufe ausfiel. Auch hier schien die Umstellung an sich schon eine Verbesserung der Immunitätslage zu be-

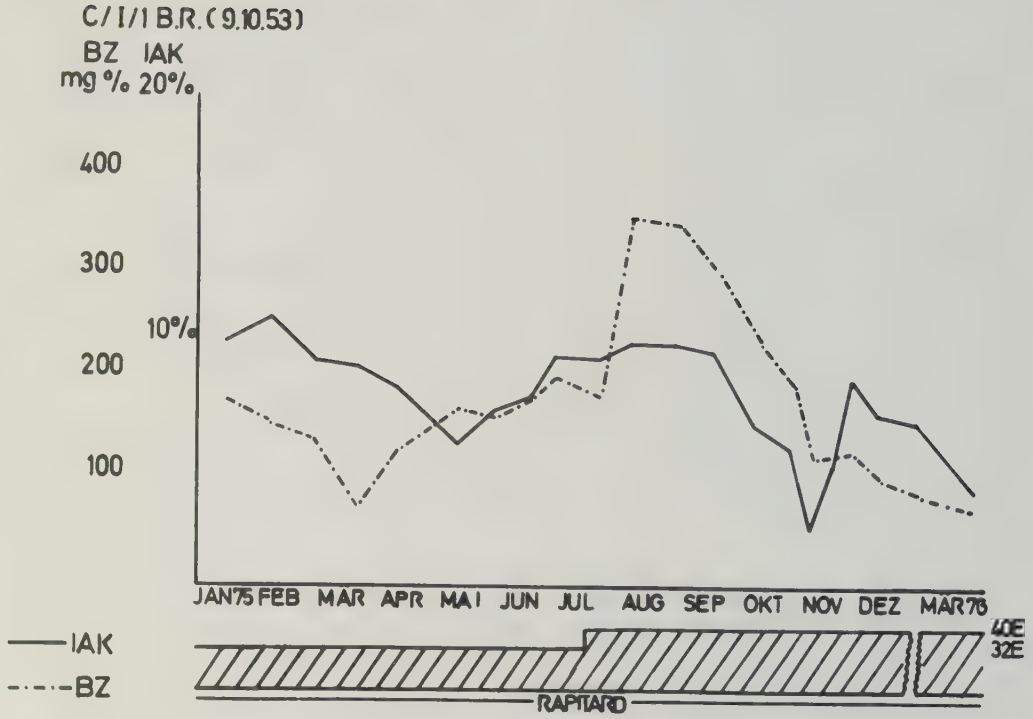
wirken. Doppelmessungen mit dem Gel-Filtrationsverfahren bestätigten die Ergebnisse der MONOTEST^{R}-Messungen im großen und ganzen.



Gruppe C.

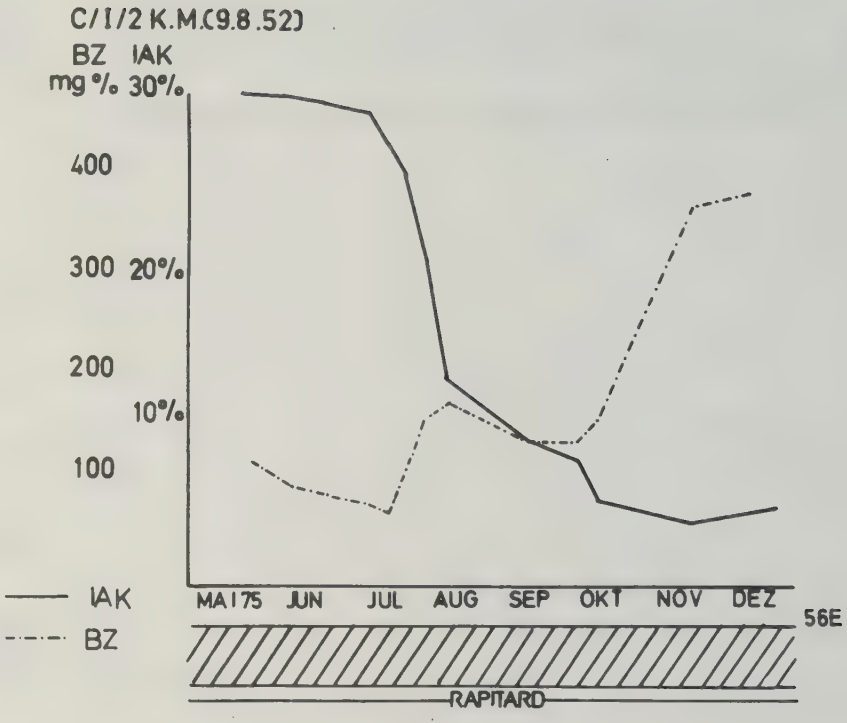
I. Patienten, die ausschließlich Rapitard^{R}-Insulin erhielten.

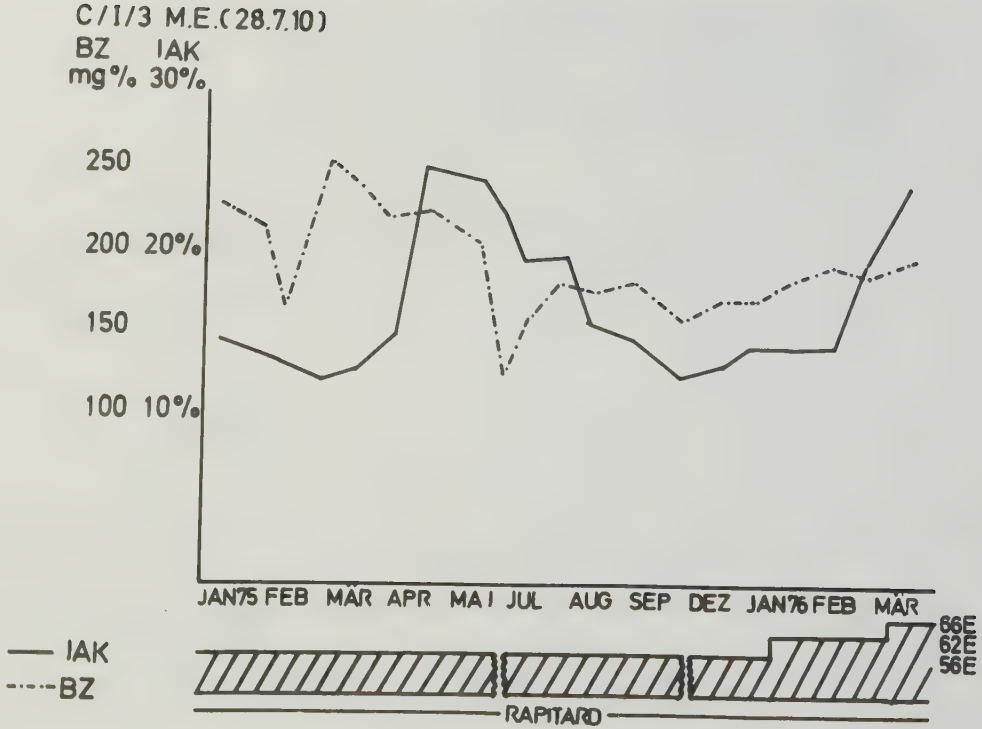
C/I/1. B. R., (m), 23 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1966 bekannt und insulinpflichtig. Anfänglich lag der Insulinbedarf bei 52 E, stieg bis zum Jahre 1972 auf 68 E an, um dann unter die 40-Einheiten-Grenze zu fallen. Die graphische Darstellung zeigt einen Anstieg der Blutzuckerwerte vom März 1975 an, ebenso einen Anstieg der Antikörper vom Juni an. Dieses Ansteigen beider Parameter machte einen Dosiserhöhung im Juli nötig. Ende Juli machte sich eine hautallergische Reaktion an beiden Oberschenkeln des Patienten, besonders aber am linken, bemerkbar. Im August waren die Blutzuckerwerte auf über 350 mg% angestiegen und die Werte der Antikörper zeigten eine weiterhin steigende Tendenz. Eine Verbesserung der Injektionstechnik sowie eine Verbesserung der Diätvorschriften bewirkten einige Wochen später einen deutlichen Rückgang der gemessenen Blutwerte. Vom Oktober an kam es zu einem drastischen Abfall der Antikörper, die im November einen Tiefstand erreichten. In ähnlicher Weise konnten auch die Blutzuckermessungen registriert werden. Ein nochmaliges, jedoch sehr viel schwächer ausfallendes Rezidiv ließ die Antikörper im Dezember wiederum ansteigen. Nach Cortisongabe - wie auch während der ersten allergischen Reaktion geschehen - kam es zu einer raschen Abheilung und zu damit verbundenem Rückgang der Antikörperproduktion.


C/I/1 B.R.(9.10.53)
BZ IAK
mg % 20%
400
300
10%
200
100
JAN75 FEB MAR APR MAI JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ MAR76
IAK
BZ
40E
32E
RAPTARD

C/I/2. K. M., (w), 23 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1961 bekannt und insulinpflichtig. Die Patientin erhielt zu Beginn der Behandlung 56 E; diese Dosis konnte über lange Zeit hinweg beibehalten werden. Im Juni 1975 trat eine allergische Reaktion am linken Oberschenkel auf. Die Patientin wurde zu einer exakteren Spritztechnik angehalten. Im Juli sanken die Antikörperwerte ab, so daß sie im September bereits unter 10% fielen. Im Dezember 1975 trat ein Nephrotisches Syndrom auf, das sich auf dem Boden einer Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson entwikkelt hatte. Ebenso klagte die Patientin über eine Polyneuropathie und eine diabetogene Retinopathie. Zu dieser Zeit stieg die Blutzuckerkurve steil auf über 400 mg% an. Erstaunlicherweise jedoch zeigten die Antikörper keine adäquate Reaktion. Sie blieben weiterhin unter 10 %. Im März 1976 machte eine chronische Pyelonephritis eine Reduktion der Insulindosis auf 32 E notwendig.

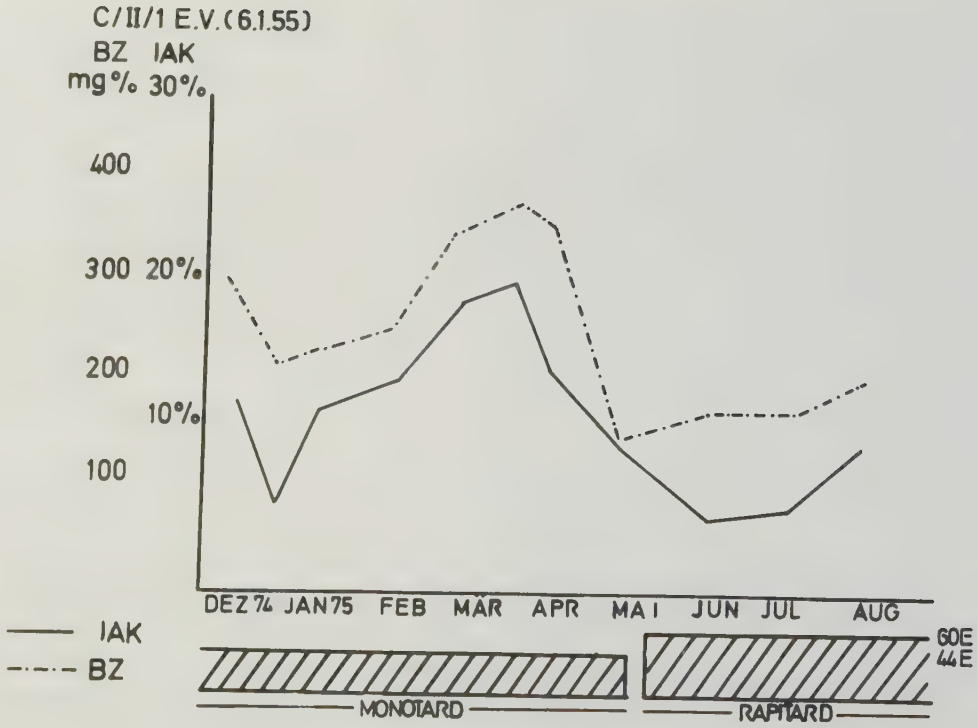
C/I/3. M. E., (w), 66 Jahre alt. Der Diabetes wurde 1961 bekannt. 1970 war versucht worden, mit Alt-Insulin den Diabetes einzustellen. Eine auftretende Allergie machte dies jedoch unmöglich. Erst seit Oktober 1973 erhielt die Patientin Rapitard^{R}. Eine im Frühjahr 1974 auftretende Lipodystrophie machte jedoch eine exaktere Spritztechnik notwendig. Die Patientin entwickelte eine Hypertonie von 190/100 mmHg und eine Claudicatio intermittens. Des weiteren hatte die Patientin 25 kg Übergewicht.
In der graphischen Darstellung zeigt sich im April 1975 ein massives Ansteigen der Antikörper. Zur selben Zeit trat bei der Patientin eine Hyperlipoproteinämie auf. Nach einer entsprechenden Behandlung reduzierten sich die Blutfettwerte und ebenso sanken auch die Antikörper. Für das Wiederansteigen der Antikörper im März 1976 dürfte eine Insulinresistenz verantwortlich zu machen sein, die sich damals abzuzeichnen begann.


C/I/2 K.M.(9.8.52)
BZ IAK
mg % 30%
400
300 20%
200
10%
100
IAK
BZ
MAI 75 JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEZ
56E
RAPITARD


C/I/3 M.E.(28.7.10)
BZ
mg%
IAK
30%
250
200
20%
150
100
10%
JAN75 FEB MÄR APR MAI JUL AUG SEP DEZ JAN76 FEB MÄR
IAK
BZ
66E
62E
56E
RAPITARD

II. Patienten, die nach Behandlung mit anderen Insulinen Rapitard^{R} erhielten.

C/II/1. E. V., (w), 21 Jahre alt. Der Diabetes wurde 1964 bekannt und insulinpflichtig. Die Patientin erhielt bis zum Dezember 1972 Depot Insulin Hoechst klar^{R}. Seit Januar 1973 bekam sie 52 E Rapitard^{R}. Im Juni deselben Jahres wurde eine beginnende Retinopathie festgestellt. Vom März 1974 bis zum Mai 1975 erhielt sie vorübergehend Monotard^{R}. Während dieser Zeit kam es zu einem Anstieg sowohl des Blutzuckers wie auch der Antikörper.
Die graphische Darstellung zeigt das Ansteigen beider Parameter während der Monate März und April 1975 deutlich. Nachdem es unter der Monotard^{R}-Therapie noch zu einem Abfall der Blutzucker- und Antikörperwerte gekommen war, erhielt die Patientin wieder Rapitard^{R}. Unter dieser Therapie jedoch begannen die Antikörper nach wenigen Monaten wieder anzusteigen, was wohl als verzögerte Reaktion des Immunsystems auf das neue Insulin gedeutet werden kann.


C/II/1 E.V.(6.1.55)
BZ IAK
mg% 30%
400
300 20%
200
10%
100
DEZ 74 JAN 75 FEB MÄR APR MAI JUN JUL AUG
IAK
BZ
MONOTARD
RAPTARD
60E
44E

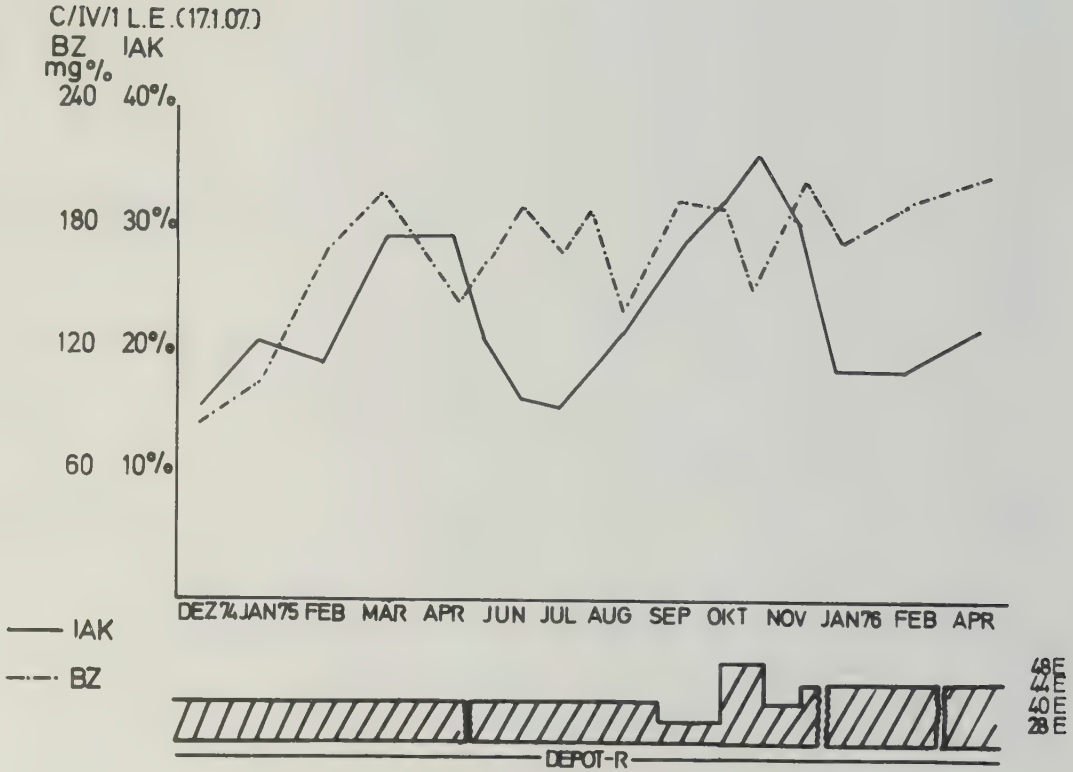
III. Patienten, die ausschließlich Depot Insulin S Hoechst^{R} erhielten.

C/III/1. K. M., (w), 67 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1972 bekannt und insulinpflichtig. Die Patientin erhielt Insulin, nachdem der Blutzucker eine Höhe von 338 mg% erreicht hatte. Die Dosis betrug 36 E. Unter dieser Therapie hielt sich der Blutzucker in den Grenzen zwischen 118 mg% und 380 mg%. Immer wieder auftretende hypoglykämische Zustände machten eine Dosisverringerung auf 24 E notwendig.
Gemessene Antikörper:
Serum v. 9. 1. 1975: 25,5 %, Blutzucker: 234 mg%
Serum v. 4. 2. 1975: 12,3 %, Blutzucker: 280 mg%.

C/III/2. M. G., (m), 54 Jahre alt. Der Diabetes war bekannt seit 1964 und insulinpflichtig seit 1974.
Bis zum Beginn der Insulintherapie waren immer wieder starke Blutzuckerschwankungen zu verzeichnen gewesen, die jedoch durch Gabe von Biguaniden ausreichend kompenisert werden konnten. Nachdem der Blutzuckergehalt jedoch 490 mg% erreicht hatte, erhielt der Patient zunächst 32 E Depot Insulin S Hoechst^{R}. Nach kurzer Zeit entwikkelte sich eine Resistenz, so daß 100 E Insulin notwendig wurden. Im Dezember 1974 bedurfte es der Gabe von 120 E des obengenannten Insulins und 100 E Alt-Insulin täglich. Unter dieser Therapie konnten die Blutzuckerwerte in annehmbaren Grenzen gehalten werden.
Gemessene Antikörper:
Serum v. 11. 12. 1974: 58,94 %, Blutzucker 212 mg%.

IV. Patienten, die nach anderen Insulinpräparaten Depot Insulin (R) Hoechst^{R} erhielten.

C/IV/1. L. E., (m), 69 Jahre alt. Der Diabetes war seit 1941 bekannt und seit 1971 insulinpflichtig. Der Patient hatte mehr als 30 kg Übergewicht. Die Insulintherapie war notwendig geworden, da sich der Blutzuckergehalt nicht mehr unter 266 mg% senken ließ. Zunächst erhielt der Patient 12 E des obengenannten Insulinpräparats. Darauf entwickelte sich bis zum Juni 1971 eine Resistenz, die eine Umstellung auf 96 E Depot Insulin S Hoechst^{R} nötig machte. Bis zum Juli 1973 konnte die Dosis dann sukzessive reduziert werden auf zuletzt 32 E. Daraufhin konnte wieder auf Depot Insulin (R) Hoechst^{R} umgestellt werden.
Die graphische Darstellung zeigt einen Verlauf der Antikörperkurve, der an eine jahreszeitliche Abhängigkeit erinnern könnte, da zum Zeitpunkt der Maxima keine Komplikationen bekannt waren.
Das Monospeziesinsulin vom Schwein hatte sich dem vom Rind überlegen gezeigt.


C/IV/1 L.E.(17.1.07.)
BZ mg%
IAK
240
40%
180
30%
120
20%
60
10%
DEZ'74 JAN'75 FEB MÄR APR JUN JUL AUG SEP OKT NOV JAN'76 FEB APR
IAK
BZ
48E
42E
40E
28E
DEPOT-R

II. Untersuchungen auf Insulinantikörper mit der Gelfiltrationsmethode nach CHAO (10).

Um die Genauigkeit der MONOTEST^{R}-Untersuchungsergebnisse festzustellen, wurden sie mit Ergebnissen eines herkömmlichen Untersuchungsverfahrens verglichen. Dazu wurden zehn Seren des Patienten T. E. (B/IV/1.) willkürlich ausgewählt und mit der obengenannten Methode gemessen. Neben dem eigentlichen Vergleichsparameter: Menge des durch die Antikörper gebundenen ^{125}J-Insulin, der ein direktes Maß für die Avidität der Insulinantikörper im Patientenserum ist und in % antikörpergebundenes Insulin ausgedrückt wird, konntenmit Hilfe verschiedener Verdünnungslösungen die Verläufe der Ergebnisse der Einzelmessungen auf log-it-log-Papier nachvollzogen und daraus anschließend die Insulinbindungskapazität (IBK) berechnet werden. Die aus der lo-it-log-Darstellung entnommenen Ergebnisse wurden in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Datum der Blutentnahme	Antikörper gebundenes Insulin MONOTEST %	Antikörper gebundenes Insulin Gelfiltr.%	B/B_o Gelfiltr.	IBK E/L Gelfiltr.
19. 6. 75	20,33	15,17	0,179	22,3
18. 5. 75	17,23	19,90	0,248	34,0
29. 4. 75	28,62	20,80	0,262	34,0
4. 3. 75	19,49	23,80	0,312	31,2
26. 2. 75	39,98	34,00	0,515	23,8
19. 8. 75	21,39	22,60	0,262	23,3
16. 10. 75	17,17	17,20	0,236	51,0
25. 2. 75	39,89	31,10	0,452	97,2
12. 12. 75	46,48	31,96	0,470	107,0
5. 4. 75	16,10	20,60	0,281	44,7

D. STATISTIK

Zur Ermittlung der Streubreite der Testergebnisse innerhalb e i n e s MONOTEST^{R}-Kits wurde ein Serum eines Patientin unter gleichen Bedingungen zehn mal gemessen. Die Intraassayvarianz betrug 4,6 %.

Zur Emittlung der Streubreite der Testergebnisse verschiedener Gelfiltrationsbestimmungen wurden neun Leerwertsproben, die unter gleichen Bedingungen in verschiedenen Testserien ermittelt worden waren, miteinander verglichen. Die Varianz = 2 s war 2,8 %.

Zur Bestimmung der Intervarianz zwischen Ergebnissen der MONOTEST^{R}-Methode und der Gelfiltrationsmethode wurden 18 willkürlich ausgewählte Seren verschiedener Patientin mit Hilfe beider Methoden unter standartisierten Bedingungen gemessen und miteinander verglichen.
Mit Hilfe des t-Testes konnten die Ergebnisse verglichen, und durch Bildung der Differenzen von Stichprobenpaaren, der Errechnung des Mittelwertes durch Division des vorgenannten mit der Anzahl der Stichproben und der Bildung der Varianzen unter der Voraussetzung α = 0,01 konnte eine Intervarianz von 4,82 errechnet werden.

E. VERGLEICHENDE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Gruppe A: In 6 von 8 Fällen lagen die benötigten Insulindosen im physiologischen Bereich. Drei Patienten gaben nach Umstellung auf das hochgereinigte Insulin subjektive Besserung an, in zwei Fällen traten hypoglykämische Krisen auf und in einem Fall konnte eine Resistenz erfolgreich behandelt werden. In drei Fällen gelang es, therapieresistente Hypertonien unter Gabe des neuen Insulins mit Antihypertonika deutlich besser auf Normwerte einzustellen. Bei drei Patienten ließen sich zu parallel aufgetretenen Komplikationen erhöhte Antikörperspiegel finden. Bei zwei Patienten trat nach Dosiserhöhung ein Abfall der Antikörper auf. In zwei Fällen ließ sich ein initialer Antikörperanstieg feststellen, der sich jedoch später wieder zurückbildete. In mehreren Fällen verschwanden nach Einsatz des neuen Insulins zuvor aufgetretene Ödeme. In einem Fall konnte eine lokale Allergie vom lympozytären Typ durch Gabe des neuen Insulins zum Verschwinden gebracht werden. In diesem und in zwei anderen Fällen wurden allergische Reaktionen am Injektionsort durch Verbesserung der Injektionstechnik günstig beeinflußt.

Gruppe B: In 2 von 6 Fällen, wo die Patienten Depot Insulin CR Hoechst^{R} erhalten hatten, konnte nach zwei bis drei Monaten ein initialer Boostereffekt beobachtet werden. In einem Fall zeigten sich Antikörper- und Blutzuckerkurve deutlich parallel. Bei zwei Patienten ließ sich nach Umstellung eine Hypertonie besser einstellen. Bei einem Patienten ließen sich die Antikörper wirkungsvoll reduzieren.
Bei den Patienten, die Depot Insulin CS Hoechst^{R} erhalten

hatten, konnte in einem Fall nach drei Monaten ein initialer Antikörperanstieg beobachtet werden, der sich jedoch wieder zurückbildete. In vier Fällen ließ sich eine Hypertonie besser beherrschen. In zwei Fällen traten allergische Reaktionen am Injektionsort auf, die durch Verbesserung der Injektionstechnik in einem Fall und durch Gabe von Cortison im anderen beseitigt werden konnten. In einem Fall ließen sich durch die Gabe des neuen Insulins die komplikationsfreien Intervalle deutlich verlängern. In vier Fällen reagierten die Antikörper nach Umstellung auf das neue Insulin mit deutlicher Abnahme. In zwei Fällen trat eine Glomerulosklersoe Kimmelstiel-Wilson auf, in vier Fällen wurde je eine Hyperlipoproteinämie diagnostiziert. Die vielleicht interessanteste Entdeckung war wohl die Tatsache, daß Umstellungen auf Insulinzubereitungen gleicher Reinigungsstufe oder sogar auf ein Insulin geringeren Reinheitsgrades gute, wenn auch zum Teil nur vorübergehende, Wirkung auf die Reduktion der Antikörper hatte. In zwei Fällen konnte dies besonders augenscheinlich beobachtet werden. In einem Fall war von Monotard^{R}, im anderen von HG Insulin CS Hoechst^{R} auf Depot Insulin CS Hoechst^{R} umgestellt worden.
Ein Patient, der HG Insulin CS Hoechst^{R} erhalten hatte, mußte nach einem starken Anstieg der Antikörper auf dieses Insulin hin auf ein anderes Präparat eingestellt werden. Die Gabe von Depot Insulin CR Hoechst^{R} bewirkte eine sofortige und anhaltende Senkung. Vermutlich war es hier zurspeziesspezifischen Resistenz gegen das Schweineinsulin gekommen.

Gruppe C: In drei Fällen kam es unter der Behandlung mit Rapitard^{R} zu hautallergischen Reaktionen an der Injektionsstelle. In jedem Fall konnte durch Verbesserung der Injektionstechnik eine Abheilung erreicht werden. Eine Hypertonie, die sich bei einem Patienten entwickelt hatte, ließ sich unter Rapitard^{R}-Behandlung besser beherrschen.

In einem Fall trat eine diabetogene Retinopathie, in einem anderen eine Polyneuropathie und in zwei anderen Fällen jeweils eine Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson auf. Bei einem Patienten konnte beobachtet werden, daß die Antikörper, die sich unter der Monotard^{R}-Behandlung zurückgebildet hatten, nach Umstellung auf Rapitard^{R} wieder zu steigen begannen. Deutlicher als in den vorausgegangenen Gruppen reagierten die Antikörper auf Komplikationen mit verstärktem Anstieg.
Unter der Therapie mit Depot Insulin S Hoechst klar^{R} kam es in einem der beobachteten Fälle zur Resistenzentwicklung, die bis zu 220 E Insulin tgl. notwendig machte. Ähnliches war bei einem Patienten zu verzeichnen, der Depot Insulin (R) Hoechst klar^{R} erhalten hatte. Diese Art von Resistenzerscheinungen waren in keiner der anderen Gruppen vorgekommen.

F. DISKUSSION

1. Auch nach jahrelanger Verwendung von konventionellem Insulin führt die Umstellung auf "single peak insulin" oder "single component insulin" in den meisten Fällen zu einer Verminderung der Antikörper. In der Gruppe A läßt sich in 5 von 7 Fällen eine Antikörperreduktion beobachten, die in den einzelnen Fällen zwischen 20 % und 90 % liegt. In der Gruppe B kommt es in 8 von 14 Fällen zu einem Rückgang zwischen 40 % und 90 %. In der Gruppe C ist in keinem Fall eineVerringerung der Antikörper zu verzeichnen. Verschiedene Autoren wie BRUNI (9), CZYZYK (12), FRANKHÄUSER (21, 22), KORP (28), LEVETT und KORP (30), MIROUZE (31) und SCHLICHTKRULL (41) sind der Meinung, daß Immunreaktionen unter Monocomponent-Therapie vermieden oder auf ein Mindestmaß reduziert werden können. Dies läßt sich - nach unseren Beobachtungen - weitgehend auch auf die "single peak"-Insuline anwenden, wie dies auch von TEUSCHER (47), STEINER et al. (44) und ANDREANI et al. (1) betont wird. Demgegenüber gesteht TANTILLO et al. (45) den "single peak"-Insulinen nur wenig Vorteile im bezug auf die Antigenität gegenüber den konventionellen Insulinen zu. Andererseits kann die Beobachtung von BRUNI (9), MIROUZE (31) und SCHLICHTKRULL (41), nach der es unter der Monotard^{R}-Therapie zu keiner Antikörperbildung kommen soll, nicht bestätigt werden. Wie BERSON et al. (6) sowie SKOM und TALMAGE (42) berichten,lassen auch unsere Beobachtungen erkennen, daß insulinbindende Antikörper obligatorisch nach einer mehrwöchigen Insulinbehandlung auftreten, unabhängig vom Reinheitsgrad der Insulinzubereitung. YAGI et al (53) vertreten hierzu eine gegenteilige Ansicht.
Wenn von der Reduktion an Antikörpern nach Verwendung höhergereinigter Insuline gesprochen wird, sollte nicht

übersehen werden, daß in einigen Fällen auch nach Umstellung auf weniger reines Insulin - zumindest für eine gewisse Zeit - eine Senkung des Antikörperspiegels beobachtet werden kann (s. Abbn. 1 - 4).
2. In 4 von 6 Fällen der Gruppe A ist nach Umstellung auf das chromatographierte Insulin eine Dosiseinsparung zwischen 20 % und 60 % zu verzeichnen. Die durchschnittliche Tagesdosis liegt bei 42 E (s. Abb. 5).
In der Gruppe B findet man in 3 von 6 Fällen nach Umstellung auf Insulin dieses Reinheitsgrades Dosiseinsparungen zwischen 25 % und 50 %. Der durchschnittliche Tagesbedarf an Insulin beträgt 48 E (s. Abbn. 6 und 8).
In der Gruppe C läßt sich in keinem Fall nach Umstellung auf konventionelles Insulin eine Einsparung feststellen. Der durchschnittliche Tagesbedarf beträgt 64 E (s. Abb. 7).
Es scheint sich eine gewisse Überlegenheit des "single-component insulin" herauszustellen. Ähnliche Ergebnisse stammen von ANDREANI (1) und POULSEN et al. (32).
Doch stehen die Ergebnisse der Gruppe B denen der Gruppe A nicht sehr viel nach, heben sich jedoch ebenfalls von denen der Gruppe C deutlich ab.
3. Die Beziehungen zwischen dem Gehalt des Serums an Antikörpern und dem Tagesbedarf an Insulin sind gut untersucht. Verschiedene Autoren kommen jedoch zu verschiedenen Ergebnissen. SKOM and TALMAGE (42), WILLMS (52) und SCHLICHTKRULL et al. (41) sehen keine Korrelation. WALDHÄUSL (48) findet sie bei einigen insulinresistenten Fällen, während ANDERSEN (2) einen Zusammenhang entdeckt haben will (s. a. TEUSCHER (46) und EBERLI (17)).

In dem von uns untersuchten Patientengut läßt sich kein solcher Zusammenhang finden. Uns erscheint die Feststellung von ANDREANI et al. (1) wichtig, daß neben der Höhe des Antikörpertiters wesentlich andere Parameter wie Diät, körperliche Bewegung und noch verbliebene endogene Insu-

linproduktion für die Höhe des Insulinbedarfs verantwortlich zu machen sind.
Die Beobachtung, daß nach Umstellung von konventionellem auf chromatographiertes Insulin eine eventuell erfolgte Reduktion der Antikörper nach einer gewissen Zeit oft wieder ausgeglichen wird, wird von CZYZYK (12) mit einer Sensibilisierung des Immunsystems durch die ungereinigten Hormone erklärt, die - oft über Jahre hinweg - zuvor verwendet worden waren.
4. Wie schon TEUSCHER (47) und WALDHÄUSL (48) erwähnen, muß beim Wechsel auf ein "reineres Insulin" mit dem Auftreten von hypoglykämischen Krisen gerechnet werden. Dies läßt sich bei 2 Patienten der Gruppe A bestätigen. In diesem Sinne schreibt FRANKHAUSER (23) den Antikörpern einen gewissen stabilisierenden Effekt zu, was jedoch von KORP and LEVETT (28) in Frage gestellt wird.
5. Einflüsse durch Infektionen auf die Wirkung der chromatographisch gereinigten und konventionellen Insuline gleichermaßen sind häufig zu beobachten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von CZYZYK (12)verursachen sie in der Mehrzahl der Fälle einen Anstieg der Antikörper und eine gleichzeitige Verschlechterung der KH-Stoffwechsellage.
6. WATSON and CALDER (50), TEUSCHER (46), KORP and LEVETT (28) und BRUNI et al. (9) berichten von Rückbildung der Gewebsveränderungen bei Lipodystrophie nach Wechsel auf "single component insulin". Dies können wir am Beispiel eines unserer Patienten bestätigen. Bei zwei anderen Patienten jedoch finden sich die oben beschriebenen allergischen Reaktionen erst nach der Umstellung auf das hochgereinigte Insulin. In der Gruppe B finden sich analog dazu zwei ähnlich gelagerte Fälle, und in der Gruppe C sind es drei Patienten,die - alle unter Rapitard^{R}-Behandlung - diese Komplikation aufweisen. Bei 7 dieser insgesamt 9 beobachteten Fälle läßt sich die günstige Wirkung einer verbesserten Injektionstechnik nachweisen.

7. TEUSCHER (46) beschreibt den Fall eines Patienten, bei dem durch Einsatz von "single component insulin" eine völlige Remission eines schwer entgleisten Diabetes mellitus gelang. Eine ähnliche Wirkung läßt sich auch bei einem unserer Patienten nach Gabe von Depot Insulin-CR Hoechst^{R} feststellen. Zuvor verwandtes konventionelles Insulin war erfolglos geblieben. Auch FRANKHAUSER (21, 22) berichtet über erfolgreichen Einsatz von chromatographiertem Insulin bei Insulinresistenz.

G. ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit der MONOTEST^{R}-Methode werden Seren von 29 Diabetikern auf Insulinantikörper untersucht, die Verläufe ausführlich geschildert und graphisch dargestellt.
Zur Bestimmung der Genauigkeit der MONOTEST^{R}-Ergebnisse werden die Seren eines Patienten mit Hilfe der Gelfiltrationsmethode nach CHAO (10) gemessen, und die Ergebnisse beider Methoden miteinander verglichen.
2. "Single component insulin" und "single peak insulin" erweisen sich konventionellem Insulin gegenüber als weniger immunogen. Nach Umstellung von konventionellem auf chromatographiertes Insulin kommt es in verschiedenen Fällen zur Antikörperreduktion.
3. Ein Wechsel auf chromatographierte Insulinpräparate führt häufig zur Dosisreduktion. Bei einem Wechsel innerhalb der verschiedenen Insulinzubereitungen gleicher oder nur geringradig unterschiedlicher chromatographischer Reinheitsstufe sind die Unterschiede weniger stark ausgeprägt.
4. Es wird beschrieben, daß der Präparatewechsel innerhalb gleicher oder nur geringradig unterschiedlicher chromatographischer Reinigungsstufe Antikörperreduktion bewirken kann.
5. Eine Korrelation zwischen dem Gehalt des Serums an Antikörpern und dem Insulinbedarfkann nicht entdeckt werden. Zwischen beiden Größen läßt sich jedoch in einigen Fällen eine Parallelität der Kurvenverläufe demonstrieren.
6. Bei Wechsel auf"single component insulin" werden in zwei Fällen anschließend auftretende Hypoglykämien bemerkt.
7. Einflüsse auf das Verhalten der Antikörper bei Infektionen werden mehrfach beobachtet.
8. Es wird ein Fall beschrieben, bei dem es nach Verwendung von "single peak insulin" zur vollständigen Remission eines schwer entgleisten Diabetes mellitus kommt.

9. An mehreren Beispielen kann gezeigt werden, daß lokale allergische Reaktionen am Ort der Insulininjektion sowohl bei Verwendung von chromatographierten wie auch konventionellen Insulinen auftreten. In einem Fall ist die Verwendung von chromatographiertem Insulin Ursache für die Abheilung. In den meisten anderen der beschriebenen Fälle jedoch führt eine exaktere Injektionstechnik zur Besserung.

H. SCHRIFTTUM

(1) ANDREANI, D., M. JAVICOLI, A. COLETTI, G. MENZINGER: "Esperience nel Trattamento del Diabete le Insuline die Tipo Monocomponente (MC) e Monospecie (MS)". Folia Endocrinologica XXV, (1972) 516 - 539.

(2) ANDERSEN, O. O.: "Insulin antibody formation". Acta endocr. (Kbh) 71, (1972) 126 - 140.

(3) BANTING, F. G., C. H. BEST: "The internal secretion of the pancreas." J. Lab. clin. Med. 7, (1922) 251 - 254.

(4) BERSON, S. A., R. S. YALOW, A. BAUMANN, M. A. ROTHSCHILD, K. NEWERLY: "Insulin-J^{135} metabolism in human subjects. Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects." J. clin. Invest. 35, (1956) 170 - 190.

(5) BERSON, S. A., and R. S. YALOW: "Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin binding antibody." J. clin. Invest. 58, (1956) 1996 - 2016.

(6) BERSON, S. A., and R. S. YALOW: "The present status of insulin antagonists in plasma." Diabetes 13 (1964) 247 - 259.

(7) BOEHRINGER-MANNHEIM GmbH: Insulin Antikörper MONOTEST^{R}, Test-Fibel, Best. Nr. 10 604.

(8) BRUNFELDT, K. and T. DECKERT: "Antibodies in the pig against pig insulin." Acta endocr. (Kbh) 47, (1964) 367 - 370.

(9) BRUNI, B., D'ALTERTO, M., M. OSENDA, C. RICCI and G. L. TURCO: "Clinical Trial with Monocomponent Lente Insulins." Diabetologia 9, (1973) 492 - 498.

(10) CHAO, P. Y., H. J. KARAM and G. M. GRODSKY: "Insulin-J^{131} binding in serum from normal and diabetic subjects by ultracentrifugation and gelfiltration." Diabetes 141, (1965) 27 - 32.

(11) CREUTZFELDT, W., E. KERN, F. KÜMMERLE und J. SCHUHMACHER: "Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen. Indikationen, Ergebnisse, Folgeerscheinungen." Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 16, (1961) 79 - 124.

(12) CZYZYK, A.: "Serum Levels of Insulin-Binding of Antibodies in Diabetic Patients, treated with Monocomponent-Insulin." Diabetologia 10, (1974) 1 - 4.

(13) DAVIDSON, J. A., J. A. GALLOWAY, H. J. PETERSEN, S. M. WENTWORTH, R. E. CRABTREE: "The use of purified insulins in insulin allergy."
Vortrag auf der 34. Jahrestagung der American Diabetes Association, Atlanta, Georgia, 16. 6. 1974.

(14) DECKERT, T.: "Insulin antibodies. Thesis."
Munksgaard, Copenhagen 1964, p. 135, 184.

(15) DECKERT, T., O. O. ANDERSEN, M. GRUNDDAHL and L. KERP: "Isoimmunisation of man by recristallized human insulin. Diabetologia 8, (1972) 358 - 361.

(16) DÖRZBACH, E., und R. MÜLLER: "Die Insulintherapie". In: Handbuch des Diabetes mellitus. Pathophysiologie und Klinik. Hrsg. v. Pfeiffer, E. F., Bd. II, München, Lehmanns, (1971) 1087 - 1106.

(17) EBERLI, B.: "Bedeutung zirkulierender Antikörper beim diabetischen Kind". Inaug. Diss., Bern, 1974.

(18) FEDERLIN, K., H. DITSCHUNEIT, E. F. PFEIFFER: "Insulinallergie und Insulinresistenz". In: Handbuch des Diabetes mellitus. Pathophysiologie und Klinik. Hrsg. v. Pfeiffer, E. F., Bd. II, Lehmanns München, (1971) 1141 - 1177.

(19) FEDERLIN, K.: "50 Jahre Insulin". Dtsch. med. J. 23, (1972) 612 - 617.

(20) FEDERLIN, K.: "Diabetesbehandlung mit chromatographierten Insulinen". Forschung und Praxis 26 - Heft 40, (1975) 1797 - 1801.

(21) FRANKHAUSER, S. und H. MICHL: "Die Antigenität verschiedener Depot-Insuline bei Diabetikern". 2. Internat. Donausymposium über Diab. mell., Budapest 1971.

(22) FRANKHAUSER, S. und H. MICHL: "Zwei Jahre Erfahrungen mit Monocomponent-Insulin bei Diabetikern". 3. Internat. Donausymposium über Diab. mell., Salzburg 1973.

(23) FRANKHAUSER, S.: " Insulinbehandlung und Insulinantigenität". Med. Welt, Forschung und Praxis 26 - Heft 40, (1975) 1831 - 1833.

(24) FRERICHS, H., U. DEUTICKE, H. DOST, G. J. KREMER, O. JACOBI, P. SCHMIDT, A. VOLUND: "Hochgereinigte Insuline. Eine klinische Studie über das Auftreten insulinbindender Antikörper". Diabetologia abstract. 11, (1975) 343 - 351.

(25) GÖBEL, P.: "Über eine Methode zur Bestimmung der Insulinbindungskapazität im Serum".
6. Jahrest. Ges. Nuclearmed., (1968) 419.

(26) HEDING, L. G.: "Determination of free and antibodie-bound insulin in insulin treated diabetic patients".
Horm. Metab. Res. 1, (1969) 145 - 146.

(27) KERP, W., S. STEINHILBER, H. KASEMIR: "Ein Verfahren zum Nachweis insulinbindender Antikörper durch Differentialabsorption. Klin. Wschr. 44, (1966) 560 - 567.

(28) KORP, W. und R. E. LEVETT: "Erfahrungen mit Monocomponent-Insulin". Wien. klin. Wschr. 85, (1973) 326 - 330.

(29) KRAUSE, U. und J. BAYER: "Die Reinheit der handelsüblichen Insulinzubereitungen. Dtsch. med. Wschr. 100, (1975) 238 - 240.

(30) LEVETT, R. E. und W. KORP: "Neue Aspekte der Insulintherapie - Monocomponent-Insuline".
3. Internat. Donausymposium über Diab. mell., Salzburg 1973.

(31) MIROUZE, J., A. ORSETTI, Y. SCHUONKER, E. CARTRY e N. ALMES: "Diabéte súcré. Son traitement par les insulines purifíes monocomposeés."
La Nouv. Press. Med. N. 30, (1973) 1981 - 1985.

(32) POULSEN, J. E., T. DECKERT, O. O. ANDERSEN, B. HANSEN, S. LINDE und E. PEDERSEN: "Die Antigenität des Insulins".
Nordish Laboratorium, Gentofte 1973.

(33) RENOLD, A. E. und Mitarbeiter: "Immunological response to the prolonged administration of heterologous insulin in cattle."
J. clin. Invest. 45, (1966) 702 - 713.

(34) ROOT, M. A., R. E. CHANCE, J. A. GALLOWAY: "Immunogenicity of insulin".
Diabetes 21, (1972) 657 - 660.

(35) SANGER, F.: "The structure of insulin".
In: Green, D. E. (Hrsg.): Currents in biochemical research. New York: Interscience 1956.

(36) SCATCHARD, G., J. S. COLEMAN, A. L. SKEN: "Physical chemistry of protein solutions. VII. The Binding of some small anions to serum albumin."
J. Amer. chem. Soc. 79: (1957) 112 - 120.

(37) SCHLICHTKRULL, J., J. BRANGE, H. EGE, O. HALUND, L. G. HEDING, K. JÖRGENSEN, J. MARKUSSEN, P. STAHNKE, F. SUNDBY, A. VOLUND: "Proinsulin and related proteins".
Diabetologia 6, (1970) 80 - 81.

(38) SCHLICHTKRULL, J.: "Proinsulin und verwandte Proteine - chemische und biologische Untersuchungen".
Tagung der dtschn. Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 1970.

(39) SCHLICHTKRULL, J., J. BRANGE, A. H. CHRISTIANSEN, O. HALLUND, L. G. HEDING, K. H. JÖRGENSEN: "Clinical aspects of insulin antigenicity".
Diabetes 21, (1972) 649 - 656.

(40) SCHLICHTKRULL, J.: "Monocomponent-Insulin".
Vortrag auf der 8. Jahrestagung der European Association for the study of Diabetes.
Madrid/Spanien, 6. - 8. September 1972.

(41) SCHLICHTKRULL, J., J. BRANGE, A. H. CHRISTIANSEN, O. HALLUND, L. G. HEDING, K. H. JÖRGENSEN, S. M. RASMUSSEN, E. SÖRENSEN, A. VOLUND: "Monocomponent-insulin and its clinical implications".
Horm. Metab. Res. Suppl. Series Nr. 5, (1974) 134 - 143.

(42) SKOM, J. H. and D. W. TALMAGE: "The role of non-precipitating insulin antibodies in Diabetes".
J. clin. Invest. 371, (1958) 787 - 793.

(43) STEINER, D. F., P. E. OYER: " The biosynthesis of insulin and probalble percusor of insulin by a human islet cell adenoma".
Proc. nat. Acad. sci. (Wash.) 57, (1967) 473.

(44) STEINER, D. F., O. HALLUND, A. RUBENSTEIN, S. CHAO, C. BAILISS: "Isolation and properties of proinsulin intermediate forms and other minorcomponents from crystalline bovine insulin."
Diabetes 17, (1968) 725 - 736.

(45) TANTILLO, J. J. et al.: "Die Immunogenität von single-peak-Rinder-Schweine-Insulin bei Diabetikern.
Diabetes 23, (1974) 276 - 281.

(46) TEUSCHER, A.: "Der Platz der Monocomponentinsuline in der Therapie des Diabetes mellitus".
Schweiz. med. Wschr. 105, (1975) 485 - 494.

(47) TEUSCHER, A.: "Treatment of Insulin Lipoatrophy with Monocomponent-Insulin".
Diabetologia 10, (1974) 211 - 214.

(48) WALDHÄUSL, W. K., H. FRISCH, H. HAYDL: "Vorkommen und Bedeutung von Insulinantikörpern bei Diabetikern und ihre Beeinflussung durch Monocomponent-Insuline".
Vortrag auf der 8. Jahrestagung der European Association for the study of Diabetes.
Madrid/Spanien, 6. - 8. September 1972.

(49) WALTER, E.: "Biomathematik für Mediziner".
Teubner Studienbücher, (1975) 55 - 88.

(50) WATSON, M. B. and J. S. CALDER: "A treatment for insulin-induced fat-atrophy".
Diabetes 20, (1971) 628 - 632.

(51) WEHNER, H., H. HUBER, K. H. KRONENBERG: "The glomerular basement membrane of the rabbit kidney on long term treatment with heterologous insulin preparations of different purity".
Diabetologia 9, (1973) 255 - 261.

(52) WILLMS, B.: "Insulinallergie und Insulinresistenz".
Münchn. med. Wschr. 117, Nr. 41, (1975) 1655 - 1660.

(53) YAGI, Y., P. MAIER, D. PRESSMANN, C. E. ARBESMAN, R. E. REISMANN and A. R. LENZNER: "Multiplicity of insulinbinding antibodies in human sera".
J. Immunology 90, (1963) 760 - 769.

I. ABBILDUNGEN

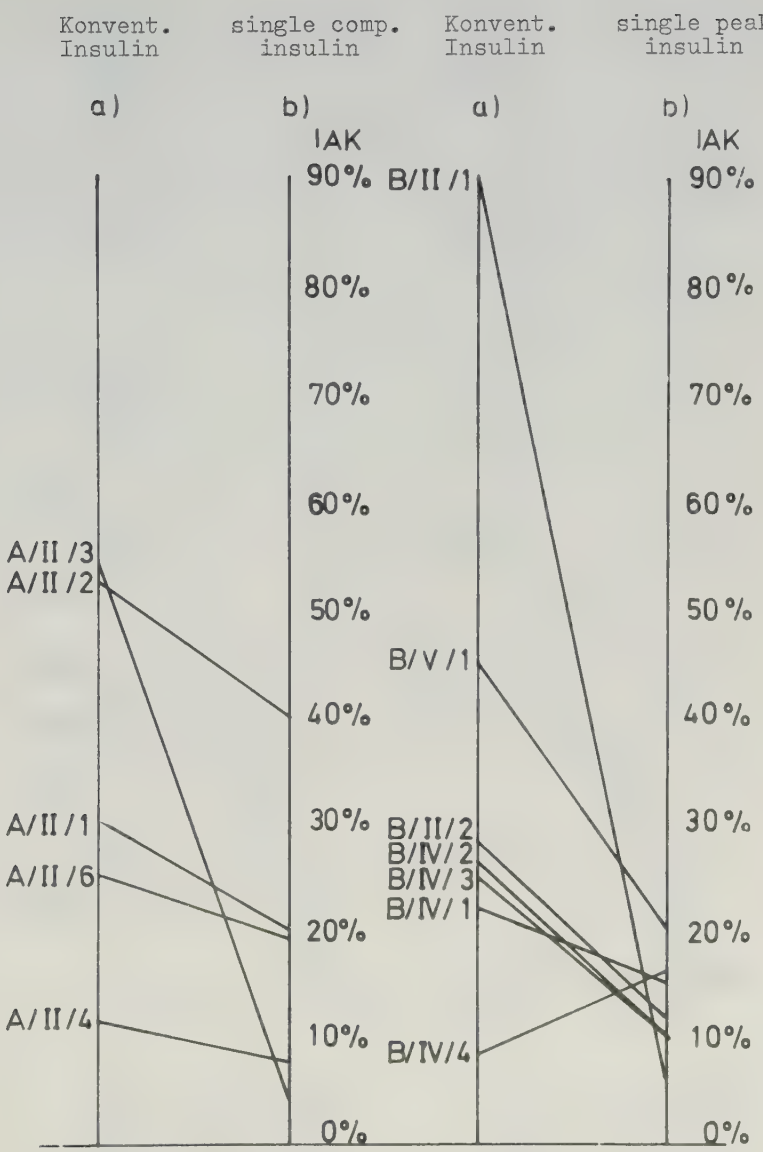


Abb. 1 Insulinantikörperkonzentration nach dem Wechsel des Insulinpräparates in der Gruppe A.

Abb. 2 Insulinantikörperkonzentration nach dem Wechsel des Insulinpräparates in der Gruppe B.

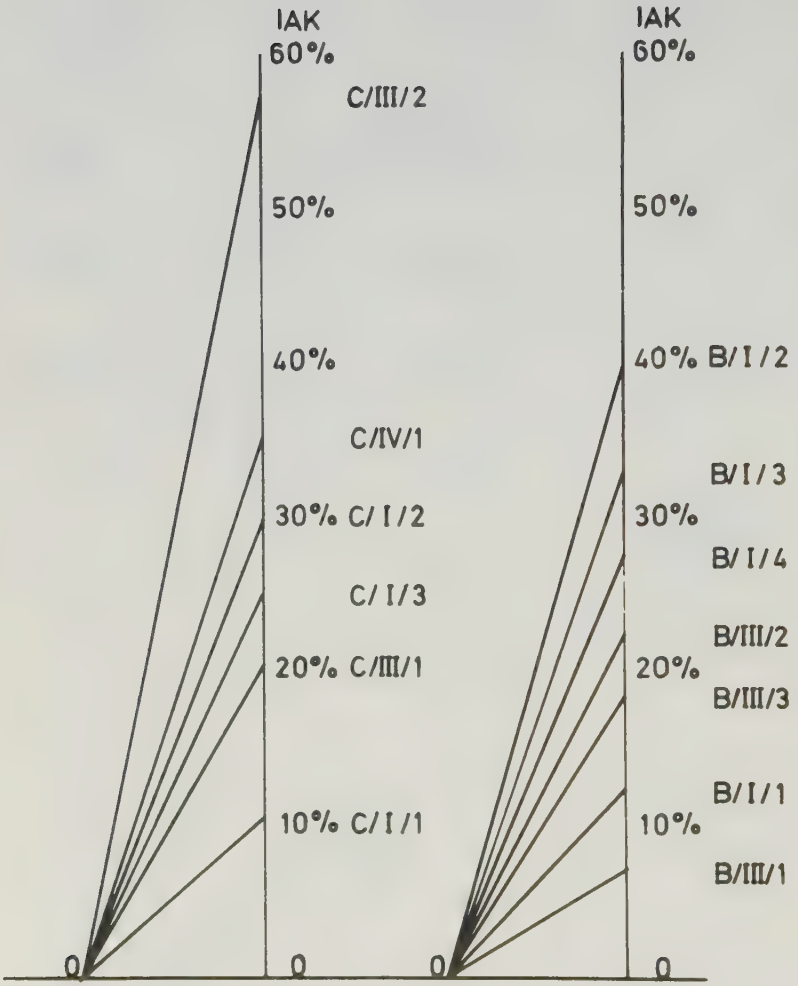


Abb. 3 Insulinantikörperkonzentration unter der Behandlung mit konventionellem Insulin.

Abb. 4 Insulinantikörperkonzentration unter der Behandlung mit "single peak insulin".

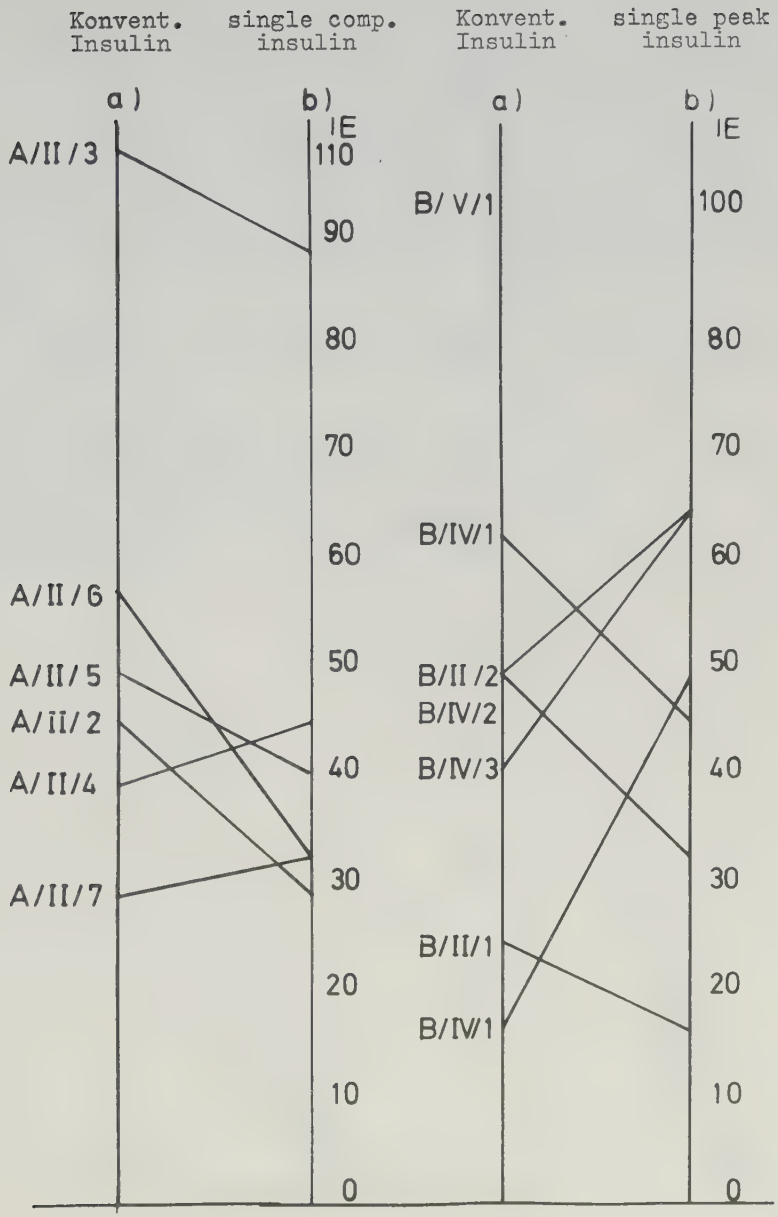


Abb. 5 Tägliche Insulindosis vor und nach dem Wechsel des Insulinpräparats der Gruppe A

Abb. 6 Tägliche Insulindosis vor und nach dem Wechsel des Insulinpräparats der Gruppe B

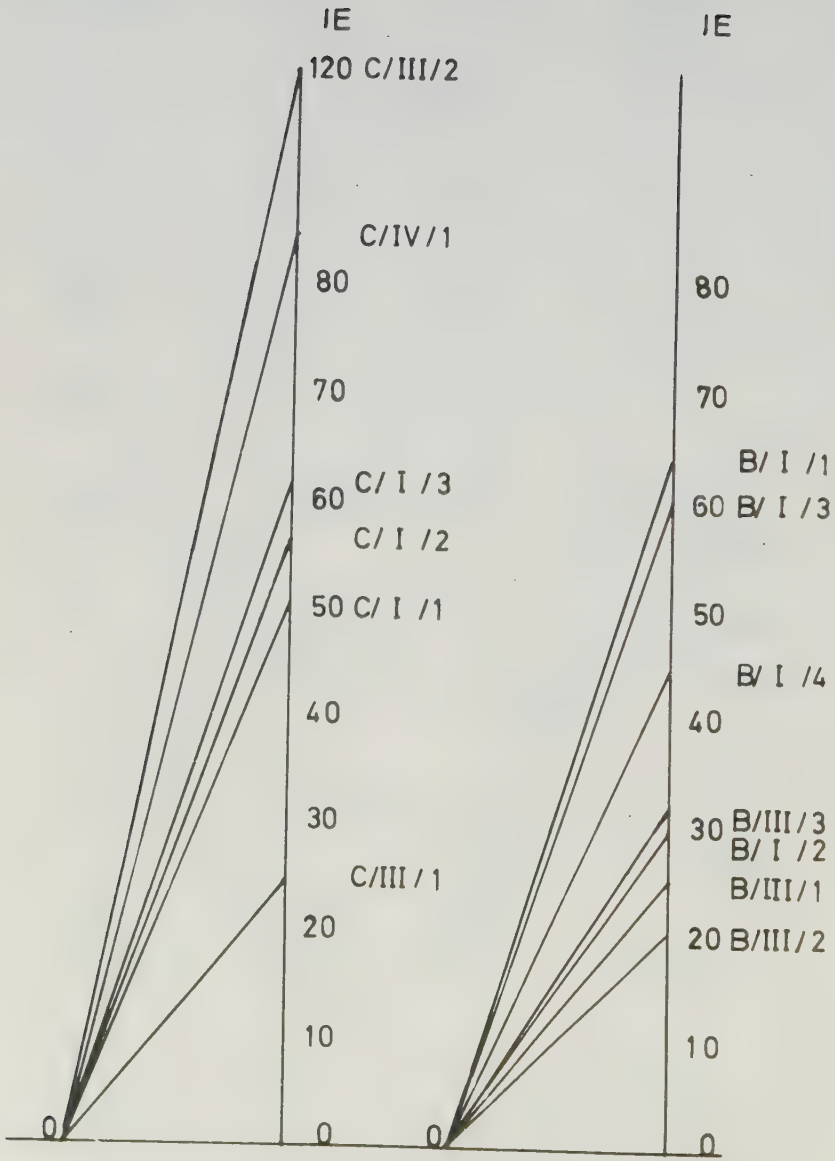


Abb.7 Tägliche Insulindosis unter Behandlung mit dem konventionellen Insolin

Abb.8 Tägliche Insolindosis unter Behandlung mit "single peak insolin"

Herrn Professor Dr. P. Göbel danke ich für die Überlassung des Themas und für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit im Isotopenlabor der Medizinischen Poliklinik.

Herrn Diplombiologen Dr. W. Klingler danke ich für manchen guten Tip.

Frau MTA. A. Show danke ich für die vielen guten und oft überaus nützlichen Ratschläge sowie für die Durchsicht einzelner Passagen dieser Arbeit ganz besonders herzlich.

L E B E N S L A U F

Am 25. November 1948 wurde ich, Wolfgang Kramer, als Sohn des Werkmeisters Ferdinand Kramer und dessen Ehefrau Marianne geborene Frey in Eutingen im Gäu geboren.

Nach 8 Jahren Volksschule in Eutingen besuchte ich anschließend die Zweijährige Handelsschule in Nagold.

Von 1965 bis 1968 ging ich in die Lehre als Kaufmann im Groß- und Außenhandel bei der Firma Adolf Häfele, Nagold.

Vom Herbst 1968 an war ich am Collegium Ambrosianum in Stuttgart, wo ich auf dem Zweiten Bildungsweg das altsprachliche Abitur am 27. Juni 1972 ablegte.

Im Herbst 1972 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen im Fach Medizin.
Die Ärztliche Vorprüfung legte ich am 27. August 1974 ab.
Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 16. Oktober 1978.

Fotodruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145